UNIVERSITÉ PARIS-VII

FACULTÉ DE MÉDECINE BICHAT-BEAUJON

Année 1971 N°

97

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Liliane GARREAU-WITTERS

Née le 30 Avril 1943 à Casablanca (Maroc)

Présentée et soutenue publiquement le

TOXICITE DE LA CAFEINE CHEZ L'HOMME

Président de Thèse : Monsieur Michel GAULTIER (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne

PARIS 6e

1971

UNIVERSITÉ PARIS-VII

FACULTÉ DE MÉDECINE BICHAT-BEAUJON

Année 1971 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Liliane GARREAU-WITTERS

Née le 30 Avril 1943 à Casablanca (Maroc)

Présentée et soutenue publiquement le

TOXICITE DE LA CAFEINE CHEZ L'HOMME

Président de Thèse : Monsieur Michel GAULTIER (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne

PARIS 6e

1971

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes parents

A mon mari

et à notre fille Françoise

A mes frères

A tous les miens

En témoignage de ma profonde affection

A Monsieur le Professeur Michel GAULTIER

Professeur à la Faculté de Médecine

Chef de Service à l'Hôpital Fernand Widal

Qui m'a fait le grand honneur de
présider cette thèse

Avec ma respectueuse reconnaissance

A Madame le Docteur EFTHYMIOU

Ancien chef de clinique-assistant des
Hôpitaux de Paris

Avec mes remerciements pour les
documents cliniques qu'elle a bien
voulu me confier pour la réalisation
de cette thèse

Aux membres de notre jury de thèse

A tous mes maîtres des Facultés de Médecine

et des Hôpitaux de Paris et de Lille

En les remerciant de leur enseignement

A Monsieur le Docteur Henri GOUDAL

Ancien chef de clinique des Hôpitaux de Paris

Qui m'a prodigué ses conseils et guidée
dans l'apprentissage de la médecine
générale quotidienne

En souvenir respectueux pour l'accueil
qu'il m'a réservé dans son service

A tous mes camarades de l'Internat d'Aulnay-sous-Bois

TOXICITE DE LA CAFEINE CHEZ L'HOMME

-:-

AVANT - PROPOS

-:-

Les boissons contenant de la caféine, sont consommées en quantité considérable dans le monde entier . Ceci est vrai tout spécialement pour le café, recherché pour ses propriétés réconfortantes et stimulantes, considéré souvent comme breuvage d'agrément, mais surtout à notre époque, comme nécessité impérieuse par une population soumise à un rythme de vie de plus en plus rapide et en même temps à des exigences croissantes, d'attention et de concentration. Dans ce sens, des auteurs contemporains comme Rufenacht et Jacob ont pu prétendre que l'essor scientifique et culturel des pays d'Europe, devait son accélération à l'usage du café.

D'autres boissons à base de thé, de kola, de cacao, d'autres encore moins connues à base de maté ou de guarana connaissent les mêmes succès à l'intérieur de zones géographiques définies, toujours en raison des mêmes propriétés stimulantes attribuées à leur teneur en caféine.

En raison même de l'extension prise par la caféine dans l'alimentation courante de centaines de millions de consommateurs, il nous a semblé utile et intéressant de faire le point sur cette substance, à la lumière de nombreux travaux qui lui ont été consacrés au cours de ces dix dernières années.

-:-

I - GENERALITES

-:-

1) Le Café

L'emploi de café en tant que stimulant n'est pas très ancien.

C'est au 13ème ou 14ème siècle de l'ère chrétienne lors de l'invasion des Ethiopiens en Arabie, que le café fut apporté dans ce pays et cultivé dans les régions montagneuses du Yémen. Très vite, l'ingestion d'infusion faite avec les grains dits Kawa, se généralise dans le pays. Sa vogue fut alors fort grande: de l'Arabie, de l'Egypte, le café gagne la Syrie, la Turquie, et la Perse. C'est dans ces pays que les premiers Européens en prirent connaissance vers 1550. Pourtant, le café resta une curiosité connue seulement de quelques voyageurs qui le partageaient jalousement entre amis. En 1625 à Venise et en 1644 à Marseille les initiés étaient nombreux, ce n'est qu'en 1660 qu'un bateau venant d'Alexandrie, débarqua sa cargaison à Marseille et dix ans plus tard, s'ouvrit en cette ville le premier café public. Vers 1672, le café étant connu à la cour de Louis XIV, les premiers cafés connaissent le succès, tandis que dès le début du XVIIIème siècle, l'usage du café était répandu, chez tous les peupleseuropéens.

Cependant, dès l'introduction du café en Europe, des mises en garde de la part des médecins fusent d'un peu partout. On dénonce les cafés publics comme des lieux de sédition, le café armant dangereusement l'esprit critique des mécontents - alors que l'alcool conduit à la résignation La gent féminine s'en mêle, et accuse le café de rendre les hommes"aussi arides que les sables du désert d'Arabie d'où l'on dit qu'est apportée cette fève maudite", en termes plus simples: stériles.

Et pourtant... La consommation augmentait en flèche, comme l'attestent les chiffres ci-dessous:

Années	Consommation mondiale
1789	50.000 tonnes
1900	900.000 tonnes
1933	1,5 millions de tonnes
1968	3 millionsde tonnes

Les 3 millions de tonnes consommés aujourd'hui sont très inégalement partagés :

Etats-Unis	50 % de l'ensemble
Allemagne	5 %
France	8 %
Italie	4 %

Plus parlantes sont les quantités de café consommées en kg. et par personne, par exemple en 1968:

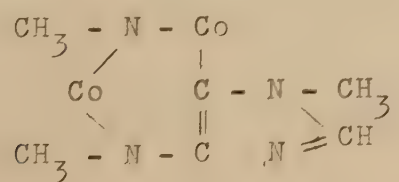
Pays Scandinaves (Suède en tête):	11 kg /personne
Etats-Unis	7 kg
Hollande	7 kg
Suisse	6 kg
Belgique	5,80
France	4,80
Italie	2,40
Grande-Bretagne	1,50

Une tasse étant préparée avec 12 g de café en moyenne la consommation quotidienne d'une seule tasse, donne déjà une quantité annuelle de 4,380 kgs. Si on élimine les enfants, les malades etc... on peut compter qu'un Français boit en moyenne 2 à 3 tasses de café / jour.

B) Analyse chimique d'une tasse decafé-boisson

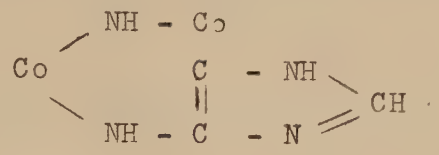
* La caféine

Elle appartient d'après sa constitution chimique au groupe purique, caractérisé par un groupe d'atomes de carbone et d'azote particuliers et répond à la formule suivante:



Céféine = triméthyl 1, 3, 7 xanthine

C'est un dérivé méthylé de la xanthine, la xanthine étant elle-même une dioxy 2,6, purine:



xanthine

La caféine reste le principal constituant actif du café, où elle est présente à un taux de 0,6 à 2,8 % selon les espèces.

Par exemple:

- une tasse de 10 gr de café Arabica contient 100 mg de caféin

- tandis qu'une tasse de 10 gr de café Robusta en contient 250 mg, (ce qui correspond à une dose thérapeutique comme nous le verrons plus loin)

Remarque: du point de vue organoleptique, les cafés Arabica sont beaucoup plus appréciés que les les cafés Robusta, le goût et l'arôme d'un café n'ayant rien à voir avec sa teneur en caféine.

* Autres constituants

Dans un but pratique, nous citerons seulement les substances présentes dans la tasse de café-boisson, c'est-à-dire dans un café ayant subi la torréfaction (opération de grillage du café vert à 250°) destinée à donner au café un arôme agréable et qui bouleverse quelque peu la composition chimique initiale.

On trouve donc aussi, dans une tasse de café:

- d'autres substances azotes: trigonelline, bétaïne, choline, quelques acides aminés (acide glutamique, acide aspartique).

- une fraction glucidique représentant 28 % de l'ensemble des composés solubles.

- Divers acides organiques: Acide acétique; Ac. pyruvique, Ac oxalique; Ac malique, Ac citrique et surtout des acides phénols ayant les caractères de tannins: Acide caféique, Ac cafétonique et caféone (huile odorante, qui donne au café grillé son arôme)

- Alcools et aldéhydes volatils

- Des sels, à raison de 300 mg environ par tasse faite avec 10 grs de café dont:

  - 175 mg de potassium
  - 30 mg de sodium
  - 4 mg de calcium
  - 8 mg de magnésium
  - des traces de fer

- De la vitamine PP et de l'acide penthotémique en quantité non négligeable

- Au total, les chimistes n'ont pas trouvé moins de 202 composés à côté de la caféine !

La composition du café est donc complexe et ses propriétés vont dépendre de sa teneur en caféine; mais il fallait mentionner ses autres constituants, rendus parfois responsables de certaines actions physiologiques du café.

Deux remarques:

1) La montée en flèche de cafés solubles dits instantanés qui représentent en France les 13 % de la consommation totale du café.

   Il faut 3 kgs de café torréfié pour obtenir 1 kg de café soluble.

   Un café instantané (genre Nescafé) contient 80 à 90 mg de caféine par tasse.

2) Les cafés décaféines destinés aux nerveux et aux insomniaques représentent 10 % de la consommation française de café. On les obtient par passages successifs dans des solvants, comme la trichloroetylène ou le tétrachlorure de carbone. La loi depuis I965, autorise ce café à conserver une teneur résiduelle de 0,1 % de caféine (au lieu du taux de 0,60 2,8 % contenu dans le café normal.)

Un café décaféiné contient environ 15 à 25 mg de caféine.

2) Le thé

A) Le thé est un legs des antiques civilisations de l'Extrême-Orient; depuis plusieurs millénaires il constitue en Chine un breuvage répandu dans tous les milieux sociaux: En Europe son usage remonte au 12ème siècle, mais demeure longtemps médicinal, et ne devint populaire chez nous que vers le milieu du 19ème siècle, sans qu'on puisse dire qu'il ait conquis le droit de cité dans toutes les classes de la Société et en particulier dans les milieux ruraux.

- La consommation mondiale annuelle de thé de près un million de tonnes, est diversement partagée: l'Angleterre vient en tête avec 2216 tasses consommées par an et par habitant, l'Irlande suit avec 1600 tasses, l'Australie avec 1450 tasses, puis le Canada avec 548, la Hollande avec 434 tasses. La France n'en consomme que 24 tasses par habitant et par an.

B) Composition chimique

- le thé renferme 3 à 6 % de caféine
  On considère qu'une tasse de thé contient en moyenne de 30 à 90 mg de caféine.

- A côté de la caféine on trouve dans le thé

  . des tannins (4 fois plus que dans le café)
  . de la Théophylline
  . des sels de sodium et de potassium
  . un complexe glucosidique

- Les thés verts sont plus pauvres en caféine, mais plus riches en essence et en tannins que les thés noirs. Ce sont ces derniers qui atteignent surtout nos marchés (tandis que les Chinois utilisent surtout les thés verts).

3) Kola, Cacao, Maté, Guarana

a) Les Kolatiers, dont les grains, ou noix de Kola constituent en Afrique Occidentale entre la Sierra Leone et le Congo, un élément d'épargne précieux et courant, comme masticatoire contre la fatigue et l'essouflement,

ils sont appréciés par plus de 20 millions d'Indigènes.

Les noix de Kola renfermant 2 à 3 % de leur poids en caféine.

Il arrive dans le commerce, que l'on ajoute à certaines boissons-cola, de la caféine à des concentrations variant de 20 à 75 mg par bouteille de 200 cc, et l'on se souvient à ce propos d'un procès intenté il y a quelques années par "les eaux minérales" contre une fabrique de boissons à base de Cola...

Il faut signaler à côté de la caféine, la présence d'acide phosphorique renfermée en quantités importantes - et responsable d'érosions dentaires - dans ces mêmes boissons.

b) Le cacao

Si nous devons le Caféier à l'Afrique et le théier à l'Asie, c'est à l'Amérique tropicale que nous sommes redevables des Cacaoyers. La consommation y est passée de 100.000 tonnes par an en 1900 à 500.000 tonnes aujourd'hui. Les plantations sont surtout abondantes au Mexique, aux Antilles, Venezuela, Guyane, Brésil, Inde, Guadeloupe et Martinique, Congo, Madagascar, Côte d'Ivoire. Le cacao contient 0,16% de caféine, il est surtout riche en theobromine (2 %); il y aurait 3 fois plus de théobromine dans une tasse de cacao qu'il n'y a de caféine dans le café; une tasse de cacao peut contenir quand même jusqu'à 50 mg de caféine

Remarque: Le cacao provient du chocolat, libéré d'une partie de ses graisses et pulvérisé.

c) Le Maté

Très répandu en Amérique du Sud pour ses propriétés toniques, il parvient parfois chez nous sous le nom de "hervea" qu'on appelle aussi parfois "Thé du Paraguay". Ce sont les feuilles détachées du maté, soumises au "grillage dans des étuves à air chaud, qui servent à l'infusion.

La consommation mondiale atteint environ 200.000 tonnes par an, dont 100.000 t. en Argentine; 27 tonnes sont importées en France.

Le maté contient 1 à 4 % de caféine et 7,68 % de tannins.

d) La guarana

Aliment précieux en Amérique Centrale, mais inconnu des Européens elle est consommée au Brésil, Bolivie, Pérou, Venezuela (60 tonnes seulement par an).

Elle renferme 2 à 4 % de Caféine

La Caféine est-elle responsable de l'immense succès des boissons qui la contiennent en commun?

Les propriétés physiologiques de la caféine justifient-elles un tel succès?

-:-

II - PROPRIETES PHYSIOLOGIQUES DE LA CAFEINE

-:-

Nous citerons brièvement dans lesproriétés de la caféine, celles communément admises par les manuels de pharmacologie. En effet,

de nombreuses actions dela caféine sont, encore aujourd'hui, controversées, comme nous aurons l'occasion de le voir plus loin.

1) La caféine est avant tout un stimulant puissant du système nerveux, dans ses positions corticales, bulbaires et à un moindre dégré, médullaires. Ainsi, elle maintient l'état de veille et les facultés d'attention, améliore l'effort intellectuel et l'activité motrice; stimule les réflexes sensoriels, recule les limites de la fatigue cérébrale et musculaire. A dose moyenne, il n'y a pas de phase dépressive secondaire.

2) Son action stimulante sur les centres vasomoteur et vagal du bulbe, est souvent marquée par ses effets périphériques sur la circulation.

Elle agit peu sur la respiration aus doses habituelles (100 à 200 mg). A forte dose, elle peut en augmenter la fréquence et l'amplitude. A la dose de 125 mg, elle s'oppose à la dépression respiratoire provoquée par 10 mg de morphine, ou 60 mg de codéine.

Les actions cardiovasculaires sont variables:

(x) Sur le coeur, ses effets antagonistes sont dus à la fois à une stimulation directe du myocarde, qui tend à accélérer le rythme cardiaque et à une stimulation du noyau vagal médullaire qui tend à le diminuer.

A dose moyenne, on a ainsi une bradycardie par ac-

tion vagale. A dose forte, c'est l'action directe qui l'emporte et on a une tachycardie qui peut même dans certains cas, se transformer en arythmie.

De toute façon, tout est question de susceptibilité individuelle et on ne peut pas prévoir sans risque le type final de stimulation qui l'emportera.

(x) du point de vue vasculaire, le même antagonisme d'action se produit; nous admettrons cependant en général que la caféine :

. tend à augmenter le flux sanguin périphérique par vasodilatation légère (due à l'action directe sur les muscles lisses des vaisseaux) et par augmentation du débit cardiaque.

. Sur la circulation cérébrale au contraire, la caféine tend à réduire le flux sanguin cérébral par élévation marquée de la résistance cérébrovasculaire, tandis que sur les artères coronaires, elle provoque une vasodilatation transitoire.

La caféine agit peu sur la pression artérielle; on considère qu'elle augmente généralement la pression systolique de 10 mm de Hg, mais d'autres fois elle la diminue; si les deux stimulations vasomotrice centrale et directe du myocarde l'emportent, on aura une augmentation de la pression sanguine.

sinon, la somme des actions de stimulation et de vasodilatation périphérique, aboutiront à une diminution de la tension artérielle.

3) Sur les muscles lisses du tractus gastro intestinal, des solutions diluées de caféine augmentent le tonus et l'amplitude des contractions, tandis que de fortes concentrations les diminuent.

4) Sur les muscles volontaires

La caféine exerce une action stimulante directe en augmente l'excitabilité et la contractilité.

C'est à cette action directe et aussi à la stimulation centrale de la caféine qui masque la sensation de fatigue, que l'on doit cette bonne forme donnée parfois par une tasse de café ou de thé.

5) Action sur l'estomac

Des doses modérées de caféine augmentent de façon prolongée la sécrétion gastrique, et potentialisent les actions de l'histamine en ce qui concerne la sécrétion chlorhydrique et peptique . Nous aborderons plus loin les déductions cliniques de ces actions.

6) La caféine est par action directe sur les tubes rénaux faiblement diurétique, par rapport aux autres bases xanthiques.

7) Le métabolisme de base serait plus élevé en moyenne chez les buveurs de café. Une ingestion de 500 mg de caféine est suivie, 1 à 3 heures après, d'un accroissement de 10% du M.B.

8) Une action moins connue, de la caféine, est celle de raccourcir le temps de coagulation, par élévation du taux de prothrombine et de fibrinogène. Cette action, dont le mécanisme reste inconnu, permet à la caféine d'antagoniser l'action hypoprothrombirémique des dérivés conmériniques.

9) Enfin, elle donne une augmentation très importante de la sécrétion pancréatique, légère de sécrétions biliaire et salivaire.

-:-

III - APPLICATION THERAPEUTIQUE

-:-

L'usage thérapeutique de la caféine est restreint, peut-être à cause des réactions mal définies et imprévisibles qu'elle est capable de provoquer selon les sujets.

Pour ses qualités de stimulation intellectuelle ou physique, la forme café-boisson est évidemment préférée à l'utilisation des granulés ou potions caféinés. Cependant, bon nombre de "fortifiants" et d'antiasthéniques renferment de la caféine.

La caféine connaît, depuis fort longtemps d'autres usages thérapeutiques.

- Ainsi, chacun sait qu'on recommande la prise de café ou thé fort après un coup de soleil ou une morsure de serpent.

- elle est souvent utile, seule ou en association, dans le traitement des migraines.

Par exemple, une préparation médicamenteuse (Gynergène) associé:

- 100 mg de caféine à
- 1 mg d'Erfatomine, pour en potentialiser les effets sur les migraines vraies ou céphalées apparentées.

- La caféine entre dans la composition de nombreux analgésiques légèrement dépressifs (Salgydal, Optalidon) et d'antiépileptiques (Alepsal, etc..)

- On recommande son emploi dans les états d'ivresse éthylique, dans les cas d'empoisonnements par des médicaments déprimant le système nerveux central (opiacés).Quand on n'a rien d'autre sous la main. La caféine s'utilise aussi par

voie parentérale comme analeptique cardio-respiratoire en cas de choc ou de collapsus.

La dose moyenne thérapeutique est 250 mg

Les doses maxima inscrites à la pharmacopée française sont pour l'adulte et par voie buccale:

- 0,50 g pour une dose
- 2 g / 24 h.

Ceci dit, la susceptibilité individuelle à la caféine est très variable; c'est ce que nous nous proposons d'étudier, entre autres au chapitre suivant destiné à l'Intoxication aiguë par la caféine.

-:-

II - INTOXICATION AIGUE PAR LA CAFEINE

-:-

Les Intoxications aiguës vraies par la caféine sont relativement rares.

I - La forme légère d'intoxication au contraire est souvent rencontrée, chez des personnes non habituées au café et pour lesquelles l'absorption d'une seule tasse suffit à provoquer des troubles; il peut s'agir aussi de sujets prédisposés, fragilisés, ou particulièrement sensibles. En fait, tout le monde a pu en faire l'expérience, lorsque la dose permise par notre organisme a été dépassée. Il s'ensuit alors généralement:

- une sensation de chaleur pharyngée et épigastrique avec nausée, anorexie, gêne ou douleur gastrique.

- une hyperactivité nerveuse avec agitation, tremblements, état de tension particulière des muscles, besoin impérieux de mouvements, insomnie, éréthisme génital.

- Parfois des bourdonnements d'oreilles, des céphalées

- des mictions abaondantes et fréquentes.

Il est très difficile d'établir la dose de caféine qui donnera ces troubles: on peut arbitrairement l'évaluer à 300 ou 500 mg en une fois (environ 3 à 5 tasses d'affilée) en sachant qu'elle peut être sujette à de grosses variations, telles que:

- les phénomènes de sensibilité individuelle liés à l'effet neurotonique, un même sujet pouvant à la limite être différemment réceptif d'un jour à l'autre.

- l'âge: la caféine étant plus toxique aux âges extrêmes de la vie;

- le jeûne.

- sans parler d'affections concomitantes qui feront l'objet d'un chapitre à part.

2 - Un degré de plus et il s'ensuit un cortège de manifestations subjectivement et objectivement beaucoup plus alarmantes.

- céphalées, vertiges, étpurdissements comparables à ceux de l'ébriété; tremblement des mains constant, qui peut s'étendre aux extrémités inférieures, aux lèvres, aux muscles de la face.

- nausées et vomissements, crampes d'estomac.

- angoisse précordiale avec sensation de pesanteur intra thoracique, battements cardiaques tumultueux, tachycardie à 110-120, extro systols.

- la face est congestionnée; l'oeil brillant, le front couvert de sueurs, la démarche est saccadée, titubante

- des auteurs lillois ont décrit un cas de thrombose veineuse de la rétine après un litre de café fort.

- des crampes musculaires, une constriction sus hyoïdienne sont possibles.

- la polyurie est marquée, les selles fréquentes, la langue est sèche, la soif aiguë...

Cette forme peut se voir après absorption, à titre d'exemple, de 500 mg en une fois de caféine (environ 8 tasses) à 1,5 gr (environ 15 tasses), répartis sur un court laps de temps, ou plus...

3 - Dans les formes graves enfin, toutes les manifestations sont poussées à l'extrême, il peut s'y ajouter:

- des troubles psychiques graves avec bouffées délirantes, hallucinations, confusion mentale.

- des accès convulsifs violents, pouvant aboutir à l'apnée, surtout chez l'enfant.

- Chute importante de la pression sanguine pouvant aboutir au collapsus; fièvre, déshydratation.

- Troubles neuro-végétatifs, tels que mydriase ou parésie d'accomodation.

- Arythmie parfois et arrêt cardiaque terminal.

Il faudrait dix grammes de caféine, c'est-à-dire cinq foiq la dose max./24h. tolérée en thérapeutique, pour qu'apparaissent des accidents mortels. En fait cela est rarissime, et nous en avons peu d'exemple dans la littérature.

Circonstances d'apparition des intoxications majeures et graves.

. Lezinski a signalé une intoxication grave avec convulsions chez un enfant qui avait absorbé accidentellement une poignée de grains de café.

. Des convulsions ont été observées après injection I.V. de 400 mg (soit 7 mg/Kg.

. Szenzo a relaté un cas d'intoxication à la suite d'absorption par erreur de 20 gr de caféine: le sujet en vomit aussitôt une grande partie et présenta des accidents cardiaques (bradycardie: 48 pulsations, puis tachycardie), des troubles gastriques, un myosis. Tout rentra dans l'ordre en 48 heures après un traitement approprié.

Un cas unique de mort est cité par Jokela, qui survint en 1951 à Helsinki, dans un hôpital psychiatrique, ou par erreur, croyant administrer une solution glucorée, une infirmière injecta par voie intra-veineuse 3,2 g de caféine (environ 57 mg/kg) à une femme de 35 ans. De violentes convulsions s'ensuivirent, ainsi qu'une baisse brutale de la tension, et le décès, par choc.

Nous n'avons pas trouvé dans les archives de l'hôpital Fernand Widal à Paris, des intoxications aiguës causées par la seule caféine, celle-ci ne faisant qu'exister dans la composition d'autres substances beaucoup plus toxiques, ingérés en grande quantité dans un but suicidaire (Alepsal Reposal, Optalidon).

. Par exemple, Mme Y.M.. 48 ans, entre dans le service de réanimation, en coma stade 2, avec respiration spontanée, pour absorption de 20 cps de Reposal, soit 2,60 grammes de barbituriques rapides associés à 200 mg de caféine. On suppose que les effets toxiques de la caféine sont absolument nuls en comparaison de l'importante quantité de barbituriques. On peut seulement imaginer que ces 200 mg de caféine ont pu protégér dans une certaine mesure,cette femme, contre une dépression respiratoire certaine.

. Autre exemple: Mr A.M.. 70 ans est admis d'urgence dans le même service dans un état alarmant pour avoir absorbé 60 cp d'optalidon soit

barbiturique : 3 g
amydopyrine : 7,5 g
Caféine : 1,5 g

Au grand étonnement de l'équipe, il s'en sort après avoir donné les plus vives inquiétudes (cyanose intense, grande anoxie ; tendance au collapsus et anurie pendant 8 h)

Là encore on pourrait penser que la dose de 1,5 g de caféine absorbée, pourtant capable à elle seule de causer des dégâts, a pu peut-être chez cet homme fragilisé par son grand âge, retarder au contraire l'apparition de la défaillance cardio-respiratoire et augmenter ainsi les chances de succès de la réanimation.

En tout cas il est difficile de faire la part des choses lors de telles associations médicamenteuses absorbés en quantités massives.

Le problème des doses toxiques de la caféine

Bien que ce problème soit sujet à controverses, en toxicologie, en raison des différences de susceptibilité de réactions, mais aussi de la rareté des accidents en pratique, des auteurs comme Peters et Drill ont pu avancer certains chiffres et notions en se basant sur l'expérimentation animale.

On peut retenir de leurs totaux les faits suivants:

- l'empoisonnement fatal par la caféine est rare; il peut survenir:

  . per os à des doses de 150 à 200 mg/k (soit environ 10 g pour un homme de 70 kg

  . en IV à la dose de 57 mg/kg (cas rapporté par Jokela)

- La dose toxique(mais non létaleà minima chez l'homme se situe entre 2 et 5 mg/kg

- grâce à ses propriétés émétisantes, la caféine protège dans une large mesure l'homme contre les intoxications mortelles.

- La caféine n'obéit pas tout à fait à la règle selon laquelle la voie parentérale d'administration est plus toxique que la voie orale (mise à part la voie IV qui est vraiment la plus toxique aussi bien chez l'homme que chez l'animal).

Les voies orale, rectale ou sous cutanée sont à peu près également toxiques, chez le chat, le chien, le rat; ainsi chez le rat: la DC 50 de caféine va de 190 à 250 mg/kg per os, et de 170 à 200 mg/kg en sous-cutanée.

On pourrait s'attendre à un type de mort identique, que la voie d'introduction soit orale ou sous cutanée pourtant ce n'est pas le cas, du moins chez le rat en effet:

- chez le rat, la mort succède de 2 à à 3 heures une administration sous cutanée dans un tableau de convulsions sévères, et seulement de 30 heures l'administration orale d'une DL 50 de caféine après quelques convulsions légères et un collapsus cardio vasculaire. Boyd explique ce collapsus lorsque la drogue est donnée per os, par une gastro-entérite foudroyante, confirmée par examen radiologique et autopsie.

Etant donné la rareté des accidents mortels, ces données ne présentent pas en fait de grand intérêt. Beaucoup plus passionnants sont les problèmes relatifs à l'intoxication chronique que nous abordons d'abord sous l'angle de la Caféinomanie.

III - INTOXICATION CHRONIQUE PAR LA CAFEINE; CAFEINOMANIE

Sujet intéressant, un peu sous estimé, plus méconnu qu'exceptionnel, le Caféisme ou Théisme, mérite une place importante dans l'étude de la toxicité au long cours de la caféine.

Essayons d'approfondir certaines notions:

1) Pourquoi recherche-t-on les boissons caféinées?

2) Quel est le retentissement psychosomatique de l'abus de de caféine?

3) La caféinomanie est-elle réellement une toxicomanie?

1) Pourquoi recherche-t-on les boissons caféinées?

Un questionnaire simple, minutieux, réalisé par Goldstein et Kaizer en Californie sur un groupe de 240 maîtresses de maison, nous renseigne utilement sur cette question.

Selon leur consommation journalière, 240 sujets furent divisés en quatre catégories:

- consommation nulle		23 %
- faibles consommateurs:	1 à 2 tasses (f.c.)	20 %
- moyens "	3 à 4 tasses (M.C.)	27 %
- gros "	5 tasses ou +(G.C.)	26 %

On demande à ces sujets pourquoi ils buvaient du café le matin et quel changement le café apportait dans leur comportement, ce qu'il se passerait s'ils n'en prenaient pas le matin, et enfin si le café du soir les empêchait de dormir

Selon l'importance de l'usage du café, les résultats furent notablement différents, voici quelques déductions:

- l'usage du café commence entre 15 et 20 ans avec tendance à augmenter les doses graduellement au fil des ans.

- Les raisons invoquées pour l'usage du café "sont par ordre décroissant: "Cela me fait plaisir" - "c'est une habitude" - "il m'aide à me réveiller" - " c'est un besoin" - "il me donne un sentiment de bien être" - "il me stimule", - "il me relaxe et me calme les nerfs".

Les trois catégories ont répondu à cette question sans différences notables.

A la question de savoir quels étaient les changements apportés effectivement par le café - question déjà moins subjective - on remarque que:

. 50 % de G.C. disent "être plus actifs, travailler plus efficacement" contre environ 35 % chez les F.C.

. 25 % des G.C. affirment être "moins irritables, plus calmes, contre 3 % chez les F.C. après absorption de café.

La troisième question se posait ainsi: "si vous buvez une tasse de café fort avant d'aller dormir, pensez-vous que cela contrariera votre sommeil"?

. 66 % des G.C. contre 26 % de f.C. répondirent non, tandis que M.C. répondirent de façon également partagée.

. les sujets non affectés par un tel café du soir, furent les mêmes que ceux ressentant une action tranquillisante après le café du matin.

- 4ème question: Comment ressentiriez vous l'omission du café matinal

. 1/3 du groupe total prétendit qu'il ne se sentirait qu'à moitié réveillé, tandis qu'un cortège de "symptômes de retrait" fut décrit chez les moyens et les gros consommateurs, ainsi: céphalées, irritabilité, incapacité de travailler efficacement, apathie.

. On constate que le groupe présentant des céphalées après omission du café, est aussi celui qui le plus, parle de "sensation de calme, de bien-être, de besoin vis-à-vis du café.

On retient principalement de cette étude de Goldstein que:

. les gros consommateurs sont un peu plus âgés que les autres, leur habitude ayant mis quelques années à se développer; le café ne lesrend pas plus nerveux, et n'entrave pas leur sommeil; c'est pour eux une boisson agréable et stimulante, c'est aussi une habitude et un besoin, qui apporte pour certains calme et relaxation.

. L'irritabilité, l'insomnie sont des phénomènes qui vont en décroissant avec l'augmentation de la consommation journalière, une telle augmentation des doses paraît donc insensibiliser les gens vis-à-vis des effets désagréables (nervosité, insomnie); pour les sensibiliser davantage aux actions fastes de la caféine (stimulation, euphorie).

. Un véritable phénomène de retrait matérialisé par des céphalées vives, peut intervenir chez quelques gros habitués environ 6 heures après la non absorption de caféine; on a pu reproduire ce phénomène expérimentalement. Un état de tension nerveuse intense ou de la lassitude, peut accompagner le symptôme, très vite soulagé par l'absorption de boisson caféinée.

. Pour confirmer ces notions qui, somme toute, relèvent de faits très subjectifs, Goldstein fit absorber suc-

cessivement du café normal (environ 200 mg) et un placebo (café décaféiné) d'une part à 38 sujets habitués à au moins 5 tasses de café par jour, d'autre part à 18 autres n'en consommant pas du tout ordinairement. Les résultats sont parlants: la caféine procurait au premier groupe vigilance, euphorie, croissant avec l'augmentation des doses et au second des réactions désagréables, telles que nervosité, nausées (variant aussi dans le même sens que les doses). Inversement le placebo rendait les habitués irritables jusqu'à l'insomnie! maussades et mal et à l'aise, tandis qu'aucune réaction n'était notée chez les autres.

Ces oppositions d'action contribuent à éveiller fortement nos soupçons, et évoquent déjà une notion d'intoxication. Si celle-ci existe, comment prend-t-elle naissance?

Au début, rien que de très ordinaire.

- Le sujet boit du café dans un but précis: faciliter un effort physique ou intellectuel, veiller pour ses études son travail, etc.. On se rappelle le cas de Balzac, obligé par ses éditeurs de livrer de la copie et astreint à un labeur nocturne quotidien, une cafetière trônant en permanence sur son bureau...

- Ou bien c'est la fatigue au long cours, plus souvent rencontrée en ville, sans doute liée à un rythme de vie trop rapide qui oblige le sujet à rechercher une aide extérieure Il se plaint "d'être toujours fatigué, de ne plus pouvoir se concentrer, de perdre la mémoire.." Quelques tasses de café venues à point prolongent artificiellement tonus et sensation subjective d'efficacité, mais cette absorption regulière de caféine, qui, en plus, masque les signaux d'alarme de la fatigue, aboutiront plus ou moins vite à de véritables anomalies du comportement.

- Une autre hypothèse, peut être envisageable chez quelques populations pauvres ou dans des pays "en voie de développement" et en tout cas en proie à la famine, est de considérer la caféine comme aliment d'épargne: elle recule la sensation de faim et devient ainsi une nécessité impérieuse aux plus déshérités. Malheureusement, on sait que en dehors du sucre qui l'accompagne, le café est un breuvage d'usure qui permet de récupérer les dernières forces, non de les réparer.

Le café complète un bon repas, mais ne le remplace pas.

- Parfois encore, c'est tout simplement une habitude contractée sans raison apparente, sinon par gourmandise. Le sujet se trouve à son aise sous l'action du café ou du thé et en renouvelle les prises dès que cet effet s'est éteint; de façon de plus en plus rapprochée.

2) Retentissement psychosomatique de l'abus de Caféine

Ne seront envisagés ici que les cas d'intoxiqués sains par ailleurs, l'étude d'affection concomitante(cardiaques, diabétiques, ulcéreux, hypertendus) faisant l'objet d'un chapitre à part.

Quand il évoque la personnalité du "caféinomane" Cl. Martin parle "tout au plus d'un état mental particulier, une irritabilité, des actes qui bien qu'ayant un caractère impulsif, demeurent toujours sous le contrôle de la conscience et de la volonté"

En fait, les tableaux cliniques décrits dans la littérature sont souvent plus alarmants, plus trompeurs et peuvent en imposer pour d'autres affections organiques ou psychiques. Nous ne pensons pas, semble-t-il, suffisamment au mal que peuvent causer les boissons caféinées:"elles sont si répandues qu'elles sont sûrement inoffensives; ceux qui ne les supportent pas s'en abstiennent simplement". En fait les gens ne tolèrent pas forcément le café parce qu'ils en boivent: la notion de consommation de boissons caféinées devrait être systématiquement présente dans l'interrogatoire que nous faisons subir à nos malades.

Voici un tableau volontairement complet d'intoxication chronique par la caféine.

Il s'agit dans la grande majorité des cas d'une femme.

1) Faciès

Le "faciès caféique" est caractérisé par un regard vif l'oeil brillant et humide, le teint pâle ou terreux, les traits tirés et mobiles; chaque prise de café entraîne des bouffées de chaleur, une hypersudation.

2) Système nerveux

Elle est agitée, suractive, désordonnée, impulsive, porteuse d'un tremblement rapide pseudo éthylique; des tressautements ou des crampes musculaires gênent son sommeil déjà altéré en durée et en profondeur (mais elle n'est pas

insomniaque). Elle souffre parfois de fourmillements, névralgies, phénomènes hypo ou hyperthosiques, des troubles visuels avec impression de brouillard devant les yeux. Son excitabilité réflexe est exaltée.

- Des vertiges, troubles de l'équilibre, incoordination motrice sont possibles, les lipothymies fréquentes.

- Entre deux prises éloignées de café, la malade devient inquiète, angoissée.

- Lorsque l'intoxication chronique a atteint un certain degré, on peut assister au retour de l'insomnie, accompagnée d'impression de vide intellectuel et d'agitation mentale très vive; exceptionnellement des troubles hallucinatoires peuvent se voir: ce "délire caféique" serait surtout l'apanage des malades traités médicalement par la caféine. Une observation adressée tout récemment par un médecin d'Aurillac à l'hôpital Fernand Widal, illustre peut-être ce délire hallucinatoire. La voici: Une femme de 87 ans est admise à l'hôpital parce que "elle voit des bêtes lui courir sur tout le corps, ce qui entraîne un prurit particulièrement pénible; ces bêtes la mordent partout et lui sortent par tous les orifices du visage..."; elle passe ses journées et ses nuits à hurler. Ici le prurit n'est que secondaire aux hallucinations; toutes les intoxications médicamenteuses possibles sont passées en revue, mais l'interrogatoire s'avère stérile; les examens biologiques, l'EEG sont normaux; quelques jours après, la clef du problème était donnée par la découverte dans la table de nuit d'une boîte contenant un mélange de kola et de caféine en dragées que la brave femme avalait à raison de 2 à 4 par jour depuis deux ans. Pour elle, ça n'était pas un médicament, mais un aliment quotidien, mieux une habitude. Le sevrage fut difficile: "un véritable sevrage de toxicomane", mais au bout de quelques jours, elle ne voyait plus "les bêtes" et avait récupéré le sommeil.

Les troubles mentaux sont rares et on a écrit qu'il surviennent seulement sur terrain psychique prédisposé ou fragilisé. Ainsi cette vieille femme de 87 ans, souffrait par ailleurs d'athéro sclérose diffuse... Pourtant de nombreux cas d'hallucinations ont été décrits au cours d'intoxications aiguës chez des sujets sains par ailleurs. Le mécanisme en est peut-être le même, en tout cas il est discuté.

Pour Pouchet, c'est le caféol contenu dans le café que rechercheraient les vrais caféinomanes, et c'est lui

qui serait responsable des manifestations psychiques du caféisme: pourtant les délires observés "l'ont été surtout à partir de médicaments caféinés, qui eux, ne contiennent pas de caféol."

3) Système cardio vasculaire

- On peut voir une tachycardie ou bradycardie (on se rappelle les antagonismes physiologiques de la caféine), des extra systoles,de l'arythmie, des angoisses avec précordialgies, pouvant en imposer pour un état de souffrance coronarienne.

- La tension artérielle n'est généralement pas, ou très peu modifiée.

4) Sphère gastro-intestinale

Ces femmes sont souvent amaigries car les troubles gastro-intestinaux ne sont pas rares.

. la langue est blanche, saburrale, l'anorexie fréquente la digestion pénible avec poussées de crampes douloureuses renvois, aigreurs, régurgitations et parfois vomissements, pituites à jeun, pyrosis.

. Les huiles de café peuvent donner des diarrhées par irritation des muqueuses, tandis que la forte quantité de tanin contenue dans le thé peut être au contraire responsable de constipation.

. Les coliques hépatiques sont fréquentes (chez les personnes antérieurement prédisposées).

. Des céphalées particulièrementimportantes et tenaces ont été rapportées par J.R. Harrie, chez un de ses patients gros consommateurs de café, qui souffrent nuit et jour depuis plus de deux ans. Des investigations très approfondies n'aboutirent à rien, jusqu'au jour ou en dernier ressort, l'auteur fit supprimer toutes les boissons caféinées à son malade. Les céphalées disparurent tout à fait pour ne réapparaître qu'un jour où le patient absorba par erreur du café normal au lieu de café décaféiné. Le mécanisme de ces céphalées n'est pas connu, et c'est arbitrairement que nous avons pensé à une origine digestive. Notons que Debray et ses collègues pensent que l'action faiblement cholérétique de la caféine pourrait être à l'origine de coliques hépatiques et de crises migraineuses.

. Laneland a rapporté un cas de cirrhose du foie qu'il

attribue à l'ingestion de doses excessives de café. Il s'agit d'une femme de 37 ans, qui depuis l'enfance, absorbait 12 à 15 tasses de café fort par jour. Aucune notion d'alcoolisme chez cette malade qui, par ailleurs, fumait des cigarettes à peu près sans discontinuer, et qui se plaignait de névralgies et myalgies des membres inférieurs. En réalité il faut émettre les plus grandes réserves sur l'origine caféique de cette cirrhose, les expérimentations n'ayant réussi qu'à induire au maximum un léger degré réversible de stéatose hépatique. On doit plutôt invoquer une pathogénie carentielle, due à l'anorexie et la sous alimentation manifestée par les caféinomanes, ainsi s'expliquerait aussi la polynévrite.

Profitons de ce paragraphe pour dire que de l'avis de certains auteurs, le caféisme, en sensibilisant les centres nerveux, serait un état prédisposant, acquis à l'alcoolisme

5) Sphére uro-génitale

- Les mictions sont fréquentes, mais cette action diminue dans le temps.

- L'anaphrodysie est constante.

6) Manifestations cutanées

Les Lillois Bureau et Barrière en rapportent une étude intéressante. Une malade, venue consulter pour un prurit diffus intolérable, sine matéria du cuir chevelu, et qui consommait plusieurs cafetières de café par jour, les conduisit à rechercher systématiquement cette intoxication chronique chez des sujets se plaignant de prurit tenace.

Ainsi, en cinq ans, furent imputés à l'abus prolongé de café:

- 15 prurits (dont 9 sur le cuir chevelu avec prédilection pour la région de la nuque)

- 4 eczémas

Les auteurs pensent que l'intoxication caféinique pourrait créer un terrain favorable au développement de l'eczéma et surtout à sa gravité et sa ténacité, tout comme au cours de l'intoxication éthylique.

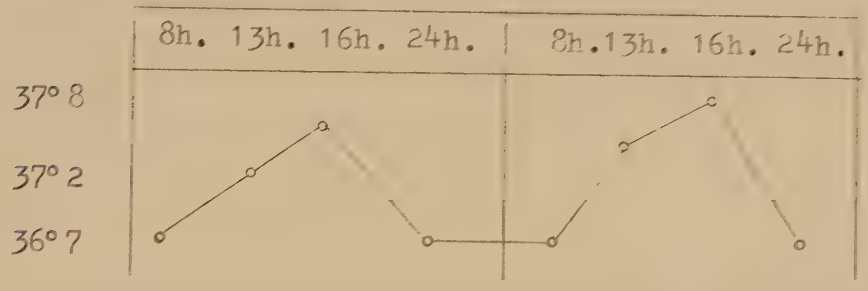
La moyenne d'âge d'apparition de ces prurits se situe vers la cinquantaine, il s'agit surtout de femmes. Dans tous

les cas, l'intoxication datait de plusieurs années, et la difficulté que les auteurs rencontrèrent pour la supprimer confirment la réalité de l'intoxication chronique.

7) Caféinisme et fièvre

Certains auteurs rapportent le cas de fièvre irrégulière au long cours, comme une des manifestations du caféinisme. Par exemple, une femme, hystérectomisée (fait important quand on sait les variations cycliques de température chez la femme) présente depuis six mois de la température allant de 37° 2 à 38° accompagnée de frissons. Après une longue enquête étiologique chez cette femme par ailleurs instable, hyperneurveuse, anorexique et amaigrie; on apprend qu'elle buvait de 15 à 18 tasses de café entre 7h. du matin et 4h. de l'après-midi, heure à laquelle commençait son travail.

Voici ses courbes de température:



Tout rentra dans l'ordre après suppression du café, mais on se doute des difficultés diagnostiques posées par un tel tableau.

Ceci dit, il faut ramener les choses à leurs justes proportions. Un tel portrait, aussi complet, refléterait plus le héros de la chanson bien connue d'Ouvrard (exceptés la dilatation de la rate et quelques autres détails...) que le caféinomane le plus invétéré... Disons que chaque intoxiqué emprunte à ce tableau quelques éléments, selon sa propre susceptibilité organique.

3) La Caféinomanie est-elle une Toxicomanie?

a) bases physiologiques de la discussion.

. La caféine est rapidement absorbée par le tractus gastro-intestinal chez l'homme et distribuée à tous les tissus, proportionnellement à leur teneur en eau, en moyenne de façon égale pour chacun d'eux.

Les taux maximum plasmatiques de caféine sont atteints en 30 mn per os, en 60 mn en sous cutané, en quelques minutes en IV.

. La caféine est presque entièrement métabolisée chez l'homme; 1 % seulement est éliminé sans modifications; 10 à 35 % passent dans l'urine à l'état de corps puriques ; une portion est transformée en urée, une autre est oxydée et déméthylée et excrétée sous forme d'Acide 1 méthylurique

. Le taux de biotransformation est de 15 % par heure (la demi-vie moyenne de la caféine étant 3 h.1/2). Ce taux est uniforme d'un sujet à l'autre.

. Quelque soit la voie d'administration, des taux appréciables persistent de 6 à 12 heures.

. Lors d'absorptions répétées au cours de la journée; des doses considérables s'accumulent dans l'organisme mais fait très important, il n'y a pas d'accumulation d'un jour à l'autre de la drogue.

b) Un premier aspect : la tolérance.

* Peut-on parler de tolérance congénitale pour la caféine.

Etant donné que la caféine est complètement métabolisée chez l'homme, on peut imaginer que ses effets soient dus à un métabolite plutôt qu'à la caféine elle-même, de telle sorte que des différences dans le métabolisme pourraient mener à des différences sélectives dans l'intensité de ces effets.On ne peut pas arbitrairement rejeter la possibilité d'un facteur génétique dans la réponse d'un sujet donné à cette drogue, réponse qui conditionnerait ou influencerait la tendance du sujet à être ou non un gros consommateur.

Il est difficile de savoir si les différences de réaction entre deux personnes à la caféine (et sûrement à toutes les autres drogues) résultent de la consommation habituelle de l'une d'elles, ou si elles existaient déjà au départ à un degré plus ou moins grand.

En fait, rien ne prouve que des facteurs intrinsèques génétiques influencent nos réactions vis-à-vis dela caféine.

* La tolérance acquise

Il s'agit d'un phénomène de résistance de l'organisme Un premier aspect en est l'accoutumance, dont nous rappelons

la définition: il y a accoutumance quand, par suite de l'administration répétée du même toxique, les effets pharmacodynamiques initiaux s'atténuent ou disparaissent; la toxicité diminuant, on doit augmenter les doses permises pour obtenir les mêmes effets.

Ce phénomène de tolérance a été démontré pour deux actions de la caféine chez l'homme: l'action diurétique et celle sur la sécrétion de la glande parotide; on n'a jamais prouvé que le phénomène s'exerçait aussi au niveau du système nerveux central; en d'autres termes, l'effet stimulant ou euphorique est toujours obtenu . Mais en ce qui concerne certaines actions néfastes,

* si l'on se rappelle le questionnaire de Goldstein et Kaizer, on remarque que l'irritabilité et l'insomnie sont des phénomènes qui, vont en décroissant avec l'augmentation de la consommation. Un gros consommateur de café n'est plus un insomniaque.

* En ce qui concerne les actions cardiovasculaires, Colton et Gosselin ont montré une relative insensibilité des buveurs de café à l'action bradycardisante de la caféine par rapport aux autres.

Cette accoutumance trouvée pour la caféine, ne diffère pas de celles des autres drogues :

- elle aboutit à l'augmentation régulière des doses au fil des ans ;
- elle est progressive;
- elle est relative : l'organisme reste toujours sensible à un excès de toxique, et Hawk a montré que de nombreux habitués éprouvaient des symptômes désagréables dès qu'on doublait leur dose quotidienne de caféine.

En résumé, qu'elle soit acquise ou innée, la tolérance ne paraît pas réfléter de différences dans l'absorption, le métabolisme ou l'excrétion de la caféine, les taux plasmatiques trouvés après absorption orale de caféine étant sensiblement les mêmes chez les habitués et chez les autres. Puisqu'il n'y a pas d'accumulation d'un jour à l'autre, la relative insensibilité des buveurs de café à la caféine, si elle n'est pas causée par un accroissement métabolique ou d'excrétion de la caféine, doit réfléter une véritable tolérance cellulaire ou tissulaire.

* Mais cet état d'accoutumance ne s'arrête pas là ; des exemples cités précédemment nous ont montré que la caféine pouvait engendrer une véritable toxicomanie, c'est-à-dire un état d'assuétude, de dépendance physique ou psychique. En quoi ?

. dépendance physique: la privation de caféine peut engendrer des manifestations somatiques, telles que céphalées irritabilité, insomnie, fatigue, celles-ci disparaissant après absorption de caféine.

. dépendance psychique: elle consiste en une attirance invincible, un besoin impérieux d'être sous l'empire de la drogue qui induit stimulation, bien-être, ou euphorie. Ce sentiment de besoin est déjà un signal d'alarme.

La caféine est donc un toxique susceptible d'engendrer une pharmaco dépendance, ou toxicomanie;C'est une faute de ne pas y penser ou de la sous estimer.

Pourtant, quand la caféinomanie est reconnue, tous les espoirs de "guérison" sont permis, car il ne s'est pas produit, en principe, de lésions irréversibles, et la suppression du toxique rétablit la situation. Elle est pénible, mais plus facile qu'avec de nombreuses autres drogues. Si la "drogue" était le café, on y arrive par introduction croissante de café décaféiné. Parfois le sevrage doit s'accompagner d'anti-dépresseurs et d'anxiolytiques comme pour les toxicomanies réputées majeures.

On peut tenter d'expliquer la relative facilité d'un tel sevrage:

- Le caféinomane est au départ un sujet parfaitement sain, bien inséré socialement, simplement victime d'un comportement alimentaire particulier qui s'est insensiblement transformé en assuétude véritable.
  Ce type de toxicomanie ne semble pas le fait de personnalités psychotiques ou prépsychotiques, faibles, impulsives, classiquement connues pour leur appétence toxicomaniaque, mais plutôt névrotiques suffisamment vigilants pour ne pas aller trop loin. Quantà la dystonie neuro végétative, elle ne semble pas être un terrain favorable à cette toxicomanie/ Des découvertes récentes américaines ont montré en effet que l'absorption de caféine chez les malades souffrant de dystonie neuro végétative, n'engendrait pas de phénomènes stimulants ou heureux. Excellente raison donc, pour ne pas en abuser.

-Le caféinomane ne fuit pas la société, et ne recherche dans sa "drogue" ni l'aventure, ni l'évasion, en un mot il n'attend pas d'une tasse de café qu'elle le transporte à Katmandou! Elle en serait bien incapable! Tout au plus en attend-il un désir d'expansion personnelle, de créativité, un certain bien-être. Les intoxiqués sont presque toujours, nous l'avons dit, bien insérés dans la société et loin d'y renoncer ou de la rejeter, ils s'efforcent de mieux lui faire face, à leurs dépens. Que leurs sources d'ennui ou de difficultés soient supprimées (mise à la retraite, retrait des responsabilités etc..) et d'eux-mêmes, ils réduiront progressivement ces dopants devenus moins indispensables. Bien entendu, le sevrage n'est pas toujours aussi simple et nécessite souvent une aide extérieure.

-:-

IV - CAFEINISME ET AFFECTIONS CONCOMITTANTES

-:-

A - Caféine et affections cardio-vasculaires ou diabète

Cet aspect de la question est a priori plein d'intérêt: il s'agit de savoir si la caféine est capable de favoriser ou de créer à long terme, des dysfonctionnements cardio-vasculaires tels que : hypertension artérielle, insuffisance coronarienne, si elle peut prédisposer ou aggraver une maladie diabétique.

En fait, le problème est énorme et les contradictions rencontrées perpétuellement dans les éléments de réponses promettent un débat difficile.

En 1963, Paul et ses collègues révélaient après une vaste enquête statistique portant sur deux millions de sujets et sur une marge de plusieurs années, qu'il existait une corrélation significative entre la consommation de café et le développement ultérieur d'affections coronariennes (P 0,025), parallèlement Yudkin trouvait une relation positive entre la consommation prolongée de thé et ces mêmes affections.

Note: Quelques précisions au sujet de l'enquête statistique de Paul:
Sur 1920 hommes, 88 cas de coronarite furent développés en 10 ans

angine de poitrine	: 47
infarctus	: 28
décès	: 18

A côté de la relation positive trouvée pour la consommation de café, l'auteur en trouve aussi pour d'autres facteurs: abus de cigarettes, taux de cholestérol sanguin, forte pression sanguine, notions d'essouflement facile, mort précoce du père.)

I - Les découvertes expérimentales les plus importantes. Il s'agit là d'un exposé technique des expériences dont les

conclusions seront tirées globalement dans un deuxième temps.

1) Bellet et Kershbaum rapportent que l'absorption per os de 950 mg de caféine (sous forme de 2 tasses de café instantané élève de 92 % en moyenne le taux des Acides gras libres plasmatiques, avec un pic maximum au bout de 3 à 4 heures.

Ceci fut observé chez 12 sujets sains, âgés de 18 à 63 ans, mais aussi chez 12 diabétiques et 15 coronariens.

Il est important de connaître quelques détails de l'expérience.

a). Les deux tasses de café en question contenaient aussi 3 morceaux d'un agent sucrant (50 mg de cyclamate de sodium, 5 mg de saccharine de sodium)

b). L'absorption de café décaféiné (soit 20 mg de caféine) plus 3 morceaux du même agent sucrant, et dans un deuxième temps, de 500 ml d'eau chaude plus agent sucrant ont donné peu ou pas d'augmentation du taux des Acides gras libres.

c). L'administration IM de caféine benzoate de sodium provoqua les mêmes résultats que les deux tasses de café per os.

d). Par ailleurs, lorsque aux deux tasses de café solubles de la première expérience (a), on ajoutait 25 grammes de sucrose, à la place de l'agent édulcorant, la réponse des acides gras libres était supprimée chez tous les sujets: la concentration de ces Acides gras tombait au dessous de sa valeur initiale, les deux premières heures, pour ensuite atteindre son taux maximum à la 4ème heure.

e). Il était intéressant de mesurer parallèlement les taux de caféine dans le sang.
Un tableau récapitulatif résume tous ces résultats.

Concentration des AC libres plasmatiques en µEq/l

Heures	- 1	0	1	2	3	4
Café	497	432	614	677	816	831
Café décaféiné	534	512	496	530	605	637
eau	425	400	381	341	417	404
Café + sucrose	396	373	877	283	493	638

Moyennes des variations					
Heures	1 0	1	2	3	4
Café	0	+182	+245	+384	+399
Café décaféine	0	-161	+181	+931	+125
eau	0	- 19	- 59	+ 17	+ 4
Café + sucrose	0	- 96	- 90	+120	+ 265

Concentration de la caféine plasmatique en Mg/100 ml					
Boisson	0	1h.	2h.	3h..	4h.
Café	0,962	5,974	3,670	2,535	2,742
Café décaféine	0,670	0,866	1,147	1,119	0,419
témoin (eau)	0,597	0,678	0,138	1,750	0,990

2) En I965, Little, cherchant des corrélations éventuelles, entre la caféine et les lipides sériques; et certaines fractions lipoprotéiniques, d'une part chez des patients atteints d'affections coronariennes, d'autre part chez des sujets sains (100 personnes pour chaque groupe de 40 à 80 ans) a constaté:

a) peu de différences entre les sujets sains et les coronariens, en ce qui concerne la consommation de café, thé, hydrates de carbone, sucrose, matières, grasses, lait oeuf.

b) Chez le groupe des coronariens seulement, une corrélation positive significative statistiquement, entre la consommation de café et les composés lipidiques suivants:

. Cholestérol stérifié, total et libre
. phosphalipides
. toute les fractions des lipoprotéines.

c) Au contraire, la consommation de thé, toujours et seulement chez le groupe coronarien, a donné des corrélations thé-lipides négatives.

d) Aucun des autres éléments cités dans le paragraphe a) n'a montré autant de corrélation vis-à-vis des lipides sériques que le café:

Remarque: tous les "coronariens" ayant subi cette expérience avaient fait un infarctus du myocarde depuis au moins trois mois précédant l'expérience, et ne souffraient d'aucune autre affection.

3) Yudkin et Akinyanju rapportèrent une étude originale, sur des rats, qui tend à prouver que les cor-

rélations trouvées antérieurement entre affections cardiaques et absorption de café ou de thé, seraient dues non pas à la caféine, mais au sucre qme nous ajoutons à l'une et l'autre de ces boissons.

- Le principe de l'étude fut de diviser des rats

. en deux groupes recevant l'un du saccharose, l'autre de l'amidon en guise d'hydrate de carbone.

. puis en quatre sous-groupes recevant

nourriture athérogène + café
" " + thé
" " + café décaféiné
nourriture athérogène seule (témoin)

- Les quantités de thé ou café données furent l'équivalent de 12 tasses par jour pour un homme de 70 kgs.

- Les rats sacrifiés au bout de 50 jours, en prélevant le sang directement du coeur pour mesurer cholestérol, phospholipides, triglycérides, on trouva:

une augmentation significative de ces composés lipidiques chez les rats soumis au régime + café (chez les deux groupes "saccharose " et "midon"), au contraire, le régime + thé produisit une diminution notable du cholestérol et des trilfrérides.

Les auteurs concluent à peu près en ces terùes: Pour maintenir l'hypothèse que le café et le thé peuvent être responsables tous les deux d'affections coronariennes, et connaissant l'association bien connue entre ces affections et l'augmentation des composés lipidiques du sang, il faut un facteur commun responsable autre que la caféine, qui soit connu pour augmenter les lipides sanguins: un tel facteur est le sucre.

o

4) Dans un tout autre ordre d'idées: Lenfeld a remarqué que la caféine pouvait inhiber comme l'adrénaline l'oedème provoqué par la sérotonine et suggéré que l'effet de la caféine se réalisait peut-être par l'intermédiaire des catécholomines

Schaepdryner trouva qu'une injection IV de caféine chez le chien stimulait de façon marquée la sécrétion d'adrénaline et de noradrénaline .

A la lumière de ces faits, Lévi se demanda si la consommation de café pouvait avoir quelque rapport avec la fonction sympathique médullo surrénalienne chez l'homme. Voici les résultats de son expérience:

- l'excrétion urinaire d'adrénaline suivant l'ingestion de 225 mg de caféine (3 tasses de café) est considérablement augmentée, à un taux de 80 % et ce de façon significative statisquement par rapport aux sujets témoins.

- l'excrétion urinaire de noradrénaline suit les mêmes variations, mais à un taux moindre: 19 %.

On pourrait avancer que la caféine étant par ailleurs légèrement diurétique, l'augmentation d'excrétion d'adrénaline reflète simplement un changement de la fonction rénale. Mais au cours des mêmes expériences, volume urinaire, densité et excrétion de créatinine demeurèrent à peu près inchangés.

- C'est la caféine contenue dans le café, qui est responsable de cette action, puisque que celle-ci peut être "obtenue" par l'absorption orale de 200 mg de caféine pure mais pas par absorption de café décaféiné.

o

5) Terminons dans le domaine expérimental en abordant la question des rapports caféine-glucose:

Feinberg et ses collègues ont étudié les courbes de tolérance du glucose après ingestion de café chez l'homme normal:-30 à 60 minutes après absorption de 5 gr de café soluble + glucose, le taux des sucres sanguins était significativement plus bas qu'après absorption de glucose sans café.

- Trois heures après ingestion de café + glucose, les taux d'Acides gras libres étaient significativement plus hauts qu' après ingestion de glucose seul.

- Par ailleurs, il ne fut trouvé aucune différence concernant les taux d'insuline immuno réactive à la périphérie chez l'un ou l'autre groupe.

- Une expérience semblable réalisée chez le chien, apporte quelques renseignements supplémentaires:

. là encore, l'absorption de glucose + 500 mg de caféine per os, donna au bout de 45 minutes, une diminution importante du glucose sanguin, cet effet disparaissant dans les 2 à 3

heures après ingestion du repas.

. par contre, lorsque la caféine fut donnée en I.V. à aucun moment on ne constata pas de différences dans le taux de sucres sanguins entre le groupe intéressé et le groupe témoin.

. aucune différence non plus entre les taux d'insuline immuno réactive à la périphérie pour aucune des formes d'administration de la caféine, par rapport au groupe témoin.

D'autres expériences viennent compléter ces résultats plus qu'ils ne les contredisent:

. Bomer a montré que la caféine déclenchait chez le chien hyperglycémie et glycosurie .

. L'administration de 250 mg de caféine, per os, a donné chez 22 étudiants sains, et à jeun, une hyperglycémie significative par rapport à un placebo.

. En fait, cette action hyperglycémiante de la caféine comme des xanthines en général est connue depuis fort longtemps (Richter: 1898).

Comment réagissent les diabétiques, toujours expérimentalement?

* Kuftinec et Meyer ont étudié les effets de la caféine chez des souris atteintes d'un syndrome hyperglycémique héréditaire. Cette affection qui ressemble sur de nombreux points au diabète gras de la maturité chez l'homme, se caractérise par une extrême adiposité, hypertrophie, apathie, un taux élevé de glucose, sanguin, malgré une importante activité insulinique, une résistance à l'insuline, une hypercholestérolémie.

Chez de tels animaux: l'injection de caféine double les taux de glucose sanguin, cet effet durant au moins 60 jours la caféine ne les rend pas plus sensibles à l'insuline; par ailleurs la caféine peut être particulièrement toxique en présence de désordres métaboliques de ces souris; en effet, la DL 50 de caféine est évaluée chez elles à 80 mg/kg alors qu'elle est de 400 mg/kg chez des souris saines. Chez ces dernières, la caféine induit au contraire une hypoglycémie

Les boissons caféinées seraient-elles tellement plus toxiques chez les diabétiques?

* Peu d'expériences sont susceptibles de nous éclairer en ce qui concerne le diabétique humain.

Chez neuf volontaires atteints dediabète gras, les taux des sucres sanguins - après une dose IV de 0,5 g/kg de glucose - furent significativement supérieurs après deux tasses de café instantané (225 mg) qu'après placebo; les taux d'insuline circulante ne furent pas affectés.

Nous venons de décrire quelques faits expérimentaux de base; pour éviter les répétitions, nous avons volontairement attendu avant d'en tirer quelques conclusions d'ordre métabolique. Le problème s'annonce très complexe.

1) Affections cardio-vasculaires

c'est-à-dire rapports éventuels entre caféine d'une part, insuffisance coronarienne, hypertension artérielle essentielle, artérite d'autre part, avec comme point commun le terrain artério scléreux. Or l'athérosclérose recherche toujours l'explication de sa génèse. Les théories varient qui font de l'altération de la paroi ou de la perturbation de l'équilibre biochimique du sang, l'élément déterminant. En tout cas, le déséquilibre des constituants lipoïdiques du sang, accompagne souvent le développement des dépôts artériels des lipides: on a cherché à mettre ces modifications en relation avec les comportements alimentaires et accusé tour à tour le cholestérol, les graisses, les calories les hydrates de carbone et plus spécialement le saccharose.

Il faut dire, au risque de tout embrouiller que si Paul en 1963 trouva chez les Américains, une corrélation statistique entre l'abus du café et le développement ultérieur de coronarite, si Yudkin trouva la même relation avec le thé chez les Anglais, d'autres auteurs dont Little en 1965 ont trouvé au contraire que les coronariens et les sujets sains ne présentaient pas de différence concernant la consommation de café, thé, et aussi de calories, matières grasses, hydrates de carbone. Pour expliquer cela, on peut avancer que mis en garde par la gravité des symptômes, les coronariens ont pu réduire leur consommation de caféine, et fausser les résultats de l'enquête. En effet, l'enquête de Little porte sur des patients déjà atteints de coronarite, tandis que celle de Paul porte d'abord sur des sujets sains, qui, plus tard, développèrent de telles affections.

Autre chose, récemment, on a pu écrire que les gros consommateurs de café faisaient plus volontiers des affec-

tions coronariennes ultérieures que ceux qui abusaient du thé.

Alors? il est certain qu'un sujet d'une telle importance nécessite d'autres enquêtes approfondies. Ainsi, il faudrait préciser de plus:

- le problème des boissons-cola: par exemple, les amateurs de café sont surtout - dans le cadre des auteurs ci-dessus - les Américains, or ceux-ci consomment aussi des quantités énormes de boissons-cola à tous âges, et à toutes les sauces (sinon avec toutes les sauces) . Cette augmentation d'apport de caféine expliquerait peut-être la plus grande fréquence d'accidents cardiaques chez les Américains par rapport aux Anglais? Ceci n'est pas très vraisemblable, ce qui l'est plus, c'est de supposer que de nombreux autres facteurs alimentaires ou non, variables selon les pays, ajoutent leurs effets athérogènes à ceux de la caféine ou bien influencent, dans un sens ou l'autre la toxicité de la caféine.

- Parallèlement, il faudrait envisager d'autres facteurs tel le mode de vie qui joue certainement un rôle important dans la génèse des angines de poitrine, ou des infarctus du myocarde. Prenons un exemple-cliché: un groupe de rentiers d'un côté, un groupe d'industriels chargé de responsabilités de l'autre, buvant chacun 8 tasses de café par jour, l'un par plaisir, l'autre par nécessité. Quelques années plus tard, trois de ces industriels souffrent d'insuffisance coronarienne. Une enquête serait en droit de dire qu'il n'y a pas de différence statistique entre la consommation en café de sujets malades et sains.

Même chose si tous ces gens ne boivent que deux tasses par jour car le facteur primordial qui fait la différence entre les deux groupes n'est plus le café, mais les situations stressantes. (Dans le même ordre d'idées, on connaît le flegme des Anglais...).

En attendant, nous disposons de deux résultats d'enquêtes qui s'opposent. Il nous faut en choisir une qui serve de base à notre discussion. Mais si en matière scientifique on est en droit de choisir une interprétation plutôt qu'une autre, rien ne nous autorise a priori, à préférer une enquête plutôt que l'autre, au risque de fausser la réalité. C'est pour cela que nous envisagerons successivement les deux cas.

a) Postulons que les enquêtes de Little sont valables: il n'y a pas de rapport entre la consommation de café ou de thé et le développement ultérieur d'affections coronariennes. Que signifient dès lors les expériences précitées?

* L'ingestion de café, ou l'injection de caféine accroît considérablement nous l'avons vu, le taux des Acides gras libres du sang, avec un maximum à la 4ème heure, chez tous les sujets, sains, diabétiques ou coronariens.

* D'autre part, l'enquête de Little n°2: si elle ne trouve aucune corrélation, chez les témoins et les coronariens

. entre l'alimentation dont café et thé, sucre et matières grasses

par contre, elle en trouve une entre lipides sériques (cholestérol et lipoprotéines) et les coronariens qui boivent du café

et une corrélation inverse pour les coronariens qui boivent du thé: le thé doit donc contenir une substance aui agit en diminuant les lipides sanguins plus fortement que la caféine n'agit en les augmentant. Car la caféine, seule responsable du café dans l'augmentation des Acides gras, est par ce biais la seule à pouvoir accroître les lipides sanguins des sujets intéressés.

* L'action de la caféine sur les acides gras est sensée être en rapport aevec d'autres troubles du métabolisme des lipides notamment des lipoprotéines: on a récemment prouvé une relation directe entre la concentration des acides gras libres et la synthèse des lipoprotéines par le foie, par l'intermédiaire d'une captation accrue des acides gras par cet organe.

* Donc, si on en revient à l'étude de Little:

- chez les sujets sains, la caféine se contenterait d'accroître les acides gras.

- chez les coronariens, cette action irait jusqu'à une augmentation de synthèse et de libération des lipoprotéines dans le sérum à partir de ces mêmes acides gras.

Cela ne veut pas dire que le café crée la maladie... étant donnée l'hypothèse de départ.

Cela peut vouloir dire que la maladie coronarienne crée un terrain fragilisé tel qu'il réponde à une augmentation

des Acides gras non estérifiés par un accroissement de la synthèse lipidique. Le café serait un révélateur, s'il en était besoin, de l'affection. Dans le même ordre d'idée, les souris "diabétiques" de Kuftinoc ont bien répondu par une hyperglycémie considérable à l'absorption de café, tandis que leurs compagnes saines, répondaient par une réaction inverse. Mais on a vu aussi que la caféine était dès lors beaucoup plus toxique chez de telles souris diabétiques.

- Dl_{50} pour souris hyperglycémiques: 80 mg/kg
- DL_{50} pour souris saines :400 mg/kg

Nous voilà donc en droit de faire les plus grandes réserves sur l'hypothèse donnée, selon laquelle les boissons caféinées n'ont pas de corrélation avec les affections coronariennes. Car même si cela est vrai, pour le déclenchement de la maladie, il est très vraisembleble que de telles boissons soient impliquées dans la gravité et l'évolution de l'affection.

Allons plus loin: on peut très bien imaginer que le café élevant les taux lipidiques chez des personnes fragilisées après coup - par la survenue de l'accident cardiaque- pourrait très bien l'avoir déjà fait avant. Soit un sujet, 45 ans, sain mais légèrement hypertendu, ou au souffle un peu court, ou mangeant ou fumant beaucoup, et grand amateur de café. Chez un tel sujet disons prédisposé, mais classé dans le groupe "sain" de Little, une prise de sang montrera un taux élevé de cholestérol et des lipoprotéines. Pourtant ce cas intermédiaire n'influencera pas les statistiques qui ne reflètent que des moyennes ou des "coefficients de corrélation" significatifs ou pas.

Il n'est donc pas exclu que la caféine contenue dans le café puisse favoriser ou accélérer la survenue d'accidents cardiaques chez des personnes susceptibles.

b) Il existe une corrélation positive entre consommation de café (Paul) ou de thé (Yudkin) et la survenue ultérieure d'affections coronariennes.

- puisque par hypothèse cette corrélation existe, le rôle favorisant que nous avons cru devoir donner à la caféine du café, elle ne l'est pas pour le thé dont les effets caféiniques sur les lipides sanguins sont inhibés, peut-être par

d'autres substances contenues dans le thé.

- Si pourtant nous nous fions à l'enquête de Yudkin, nous sommes obligés d'y voir, pour le thé aussi, une corrélation. Prenons l'expérience n°3 (qui ressemble fort à celle de Little, la différence venant de ce que lui, ne voyait pas de corrélation au départ ...).

Seuls les rats soumis pendant 50 jours à l'absorption de café (ajouté au régime athéromateux commun), présentaient un accroissement du cholestérol et des triglycérides. Ceux ayant reçu du thé et soumis aux mêmes conditions par ailleurs répondirent par une diminution des mêmes composés sanguins. Le café décaféiné ne donna aucune variation. La caféine inhibée dans le thé, fut rendue responsable de ces désordres lipidiques.

Dès lors, il fallait incriminer une autre substance contenue à la fois dans le café et le thé, et susceptible de justifier les corrélations apportées par les enquêtes de Paul et Yudkin. Une telle substance serait le sucre ajouté à ces boissons. Cela peut surprendre, mais il fallait y penser!..

(Cependant, même si cette constatation se vérifiait elle n'exclut en aucune manière - à notre avis - le rôle de la caféine dans les mêmes affections, elle le complète).

Il est intéressant de noter que l'idée du sucre n'est pas une suggestion gratuite: de nombreuses constatations tendent à la confirmer. Par exemple:

* Voici les résultats d'une enquête menée par Yudkin et Roddy sur la consommation de sucre et plus spécialement de saccharose chez des sujets âgés de 45 à 65 ans.

Chez des malades atteints récemment d'infarctus du myocarde: la consommation journalière de sucre est estimée à 113 g/jour en moyenne (sur 20 sujets). Elle s'élève à 128 g /j. chez 25 sujets artéritiques, et à 56 g/j en moyenne chez 25 sujets sains. Cette différence est significative et statistiquement, il y a moins d'une chance sur 2000 pour qu'elle soit due au hasard.

On peut accorder toute confiance à cette enquête menée de façon rigoureuse; la seule restriction est qu'elle s'étend sur un trop petit nombre de personnes . Mais de nombreuses autres enquêtes dans d'autres pays (Yougoslavie par ex.) font apparaître les mêmes relations; Précisons que le déséquilibre de la ration hydrocarbonée en rapport avec la mor-

bidité et mortalité par athérome, ne se caractérisepas seulement par un accroissement des apports de saccharose mais aussi par une diminution des apports d'amidon (pommes de terre, pain,ect..)

* Autres constatations, qui tendent à prouver que le responsable est le sucre contenu dans le café ou le thé (et toutes boissons sucrées, caféinées ou pas).

- Si certains préfèrent boire café ou thé, sans sucre, la majorité le sucrent normalement, certains énormément! Les arabes par exemple qui sont de très gros consommateurs de thé, sont fiers de vous offrir une "boisson comme du miel", un petit verre à moutarde de thé, contient facilement 4 à 5 morceaux de sucre, soit une moyenne de 25 gr de saccharose. Or la consommation journalière en thé de ce peuple, s'élève facilement à 5 à 10 verres par jour!

- Dans le tableau ci-dessous, nous rapportons un autre détail du questionnaire de Yudkin:

	Qté de sucre en g/j.	Tasses par jour	Sucre en gr par tasse
Sujet avec infarctus	100	8,1	12,3
" " artérite	85	7,6	11,3
Sujet sain	47	6,2	7,6

c) L'action de boissons caféinées sur les affections cardio-vasculaires constituées.

* On connaît l'action mineure de la caféine sur la tension artérielle, soit dans le sens d'une légère augmentation systolo-distolique (10 mm en moyenne) soit dans celui d'une diminution du même ordre. Parfois, il n'y a aucune variation tensionnelle; ainsi un simple tasse de café ne produit aucun trouble.

Or, que le sujet soit sain ou atteint d'affection cardio-vasculaire, la réponse est la même. Cependant; les sujets déjà hypertendus ou en voie de l'être, et enclins à l'abus du café, de cigarettes ou autres, seraient sujets à des variations tensionnelles beaucoup plus importantes, toujours dans le sens d'une augmentation, ou à et plus souvent à une baisse de la tension (celle-ci peut aller de 10 à 80 mn Hg, le maximum d'action se situant en moyenne 45 minutes après absorption de caféine, et l'action se prolongeant au-delà de 2 heures après).

Le fait que la caféine soit un dilatateur coronarien elle augmente le diamètre et le flux coronarien) et que par conséquent elle améliore le métabolisme du myocarde, l'absence d'action hypertensive en présence de quantités modérées de café, incite à penser que son interdiction ne soit pas justifiée chez des hypertendus moyens.

Par ailleurs, les céphalées de l'hypertension, tout comme les migraines, réagissent souvent bien à la caféine celle-ci provoquant une augmentation de la résistance vasculaire et une diminution de la stimulation sanguine cérébrale et une chute de la pression liquidienne.

* Ce serait une faute de négliger les effets de la caféine sur le rythme cardiaque dont les perturbations peuvent aggraver l'évolution de toute maladie cardiaque à cause des irrégularités et du surcroît de travail imposé au coeur. On sait que la stimulation directe du myocarde peut être masquée par l'effet vagal prédominant (bradycardie) mais que en cas de surdosage en caféine, elle l'emporte souvent.

Il peut se produire ainsi chez les personnes saines ou cardiopathes, des phénomènes de sensibilisation prenant l'aspect de palpitations extra-systales, épisodes d'arythmie même, sensations de constriction thoracique, angoisse, faisant suspecter un syndrome angineux; Certains troubles du rythme comme la tachycardie paroxystique de Bouveret, sont déclenchés épisodiquement par l'absorption intempestive de café.

Donc, dans la mesure où la caféine est facteur d'instabilité du myocarde et de surcroît de travail de la part du coeur, et dans la mesure où le repos le plus strict est indiqué dans certaines affections cardio-vasculaires, (HTA grave, angines de poitrine à répétition, infarctus du myocarde récent), on a tout intérêt à éviter les boissons caféinées dans ces cas.

Remarque:

Polonovski et ses collègues, dans une étude portant sur 233 personnes saines et 69 avec lésions cardiaques, ont montré que les manifestations objectives de sensibilité (extra systoles, palpitations, arythmie), survenaient de la même façon (et avec une même proportion) chez les sujets sains et les autres. D'autre part, ces manifestations survenaient aussi bien après absorption d'une tasse de café normal que décaféiné. Par contre, ils observèrent que le degré de torréfaction du café était pour beaucoup, responsable de

ces manifestations. Ainsi,

- un café légèrement grillé ne produisit aucun trouble du rythme chez les personnes sensibilisées, cardiaques ou pas, à l'inverse du café hautement grillé.

o

2 - Boissons caféinées et Diabète

Nous serons relativement brefs sur ce chapitre car d'une part diabète et affection cardio-vasculaire ont de nombreux points communs.

- par exemple, dans le diabète, on a aussi en phase de décompensation, une augmentation des lipides et du cholestérol.

- l'artériosclérose et les affections coronariennes sont, peut - être, des complications du diabète.

- Il est constaté dans l'artériosclérose, comme dans le diabète, une diminution de la tolérance au glucose: 66 % des malades porteurs d'affections ischémiques coronariennes sont moins tolérants en glucose; les patients atteints d'artérite des membres aussi présentent cette anomalie plus souvent qu'un accroissement de cholestérol dans le sang.

A la limite, on peut supposer que le saccharose contenu dans le café ou le thé des gros consommateurs, entre pour une large part dans l'acheminement d'une artériosclérose ou d'un diabète latent, par un mécanisme commun.

Ceci dit, le problème du sucre ne nous intéresse qu'indirectement, et il reste à savoir si la caféine des boissons caféinées a quelque rapport avec la maladie diabétique.

L'expérimentation nous fournit peu de renseignements sur la question.

a) on sait d'après l'expérience de Kuftinec, que l'injection de la caféine ou son absorption per os pendant une semaine, par 42 souris porteuses d'un "diabète gras", a provoqué une augmentation importante et prolongée (2 mois) du glucose sanguin. Par contre chez les souris saines, elle eut tendance à donner une hypoglycémie. Ces faits doivent être interprétés avec beaucoup de prudence en ce qui concerne leur application à l'être humain. L'espèce est différente, peut-être aussi les doses proportionnellement à celle que l'homme absorbe quotidiennement;

enfin on peut douter qu'il s'agisse exactement des mêmes maladies, même si elles se ressemblent trait pour trait cliniquement .

Ceci dit, la seule expérience à peu près équivalente dont nous disposons chez l'homme porte seulement sur neuf diabétiques. Après suppression de tout traitement, et injectionde 0,5 g/kg de glucose en IV, l'absorption de deux tasses de café donne 20 mn après, des taux de glucose sanguin significativement plus haut qu'après absorption d'eau par les mêmes sujets.

Puisque l'étude de Kuftinec est si promettante, il serait intéressant d'en faire une à son image chez une grande population de diabétiques "gras ou maigre", consommateurs ou pas de caféine, à jeun ou après injection de glucose etc.. Si les résultats étaient comparables à ceux trouvés chez l'animal, on devrait alors considérer la caféine comme une substance capable d'aggraver considérablement un diabète en cours; Par ailleurs, les diabétiques se verraient interdire les boissons caféinées en raison de leur grande susceptibilité vis-à-vis d'elles (on se rappelle l'énorme différence de la DL_{50} de caféine chez les souris saines ou diabétiques de Kuftinec).

b) Les courbes de tolérance en glucose chez le sujet sain sont à première vue contradictoires.

Il sera plus aisé d'en discuter après avoir étudié l'aspect biochimique des actions de la caféine.

3 - Mécanismes biochimiques impliqués dans les actions de la caféine sur le métabolisme des lipides et des glucides

a) Caféine et lipides

On vient de voir que la caféine accélérait peut-être le cours de l'artériosclérose à travers ses effets sur quelques paramètres du métabolisme des lipides ainsi la libération d'Acides gras par lipolyse du tissu adipeux. Voici comment:

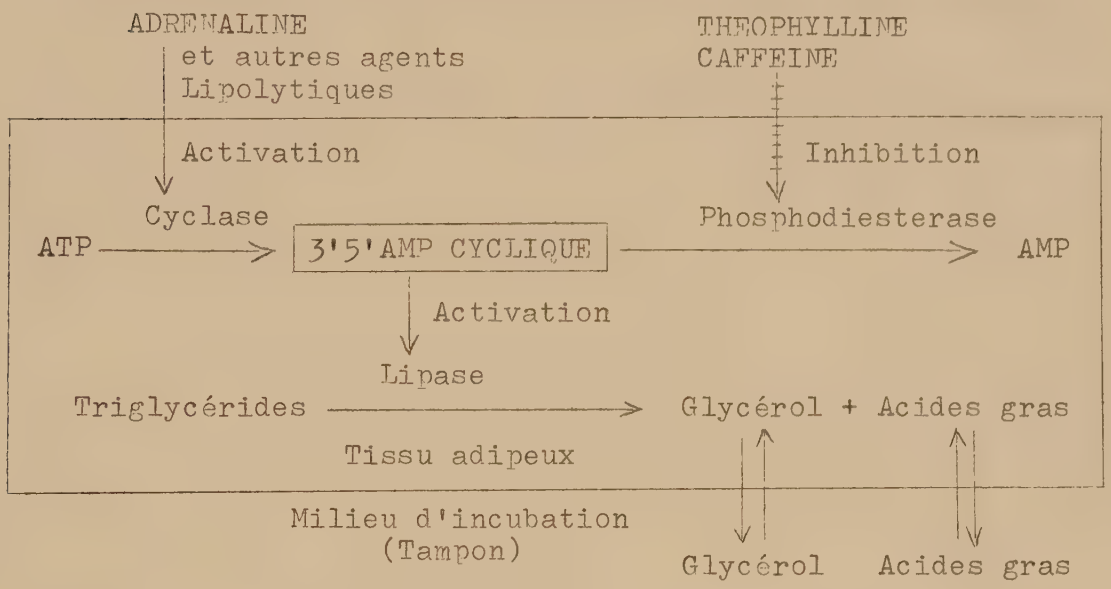
α) La caféine (et les autres xanthines) inhibe une enzyme : la phosphodiestérase, qui est antagoniste du 3' 5' AMP. Or le 3'5'AMP favorise la lipolyse du tissu adipeux. Donc la caféine accroît la concentration du 3'5' AMP dans le tissu adipeux et par là, acccoît aussi la lipolyse.

β) on a vu que toute ingestion de caféine s'accompagnait de l'excrétion importante de catécholaminœs dans les

urines (adrénaline), témoin d'une production ou libération des mêmes substances dans le sang.

Or, les catécholamines ont aussi la propriété d'augmenter les concentrations du 3'5'AMP dans le tissu adipeux mais par un autre mécanisme. Du point de vue quantitatif, la lipolyse obtenue par ces 2 substances, serait identique. De plus, la caféine potentialise l'ection lipolytique de l'adrénaline.

REPRESENTATION SCHEMATIQUE DU MECANISME DE LA LIPOLYSE



Quelques remarques s'imposent:

* à l'état normal, il y a une certaine quantité de catécholamines dans le tissu adipeux, et la caféine employée seule agit peut-être en potentialisant l'action de ces catécholamines déjà presentes.

* Après l'ingestion de caféine, l'accroissement du taux des Acides gras plasmatiques et l'excrétion urinaire de catécholamines, est semblable à celui survenant dans les situations stressantes ou émotionnelles. On peut donc supposer que l'absorption massive et chronique de caféine puisse en tant que stress, créer un effet nuisible de sympathicotonie au long cours sur la vulnérabilité du myocarde et d'autres organes.

+ Barrett, opérant sur des chiens, a montré que l'injection d'adrénaline accroissait le taux des Acides gras libres mais aussi et surtout, indépendamment d'eux, le taux des

lipoprotéines. Selon lui, les variations des lipoprotéines ne sont pas (forcément) dûes à une augmentation du taux circulant des acides gras, mais à une sécrétion accrue d'adrénaline en présence d'un excès d'hydrate de carbone.

- Summer, de même, a pu obtenir des élévations de taux du cholestérol et des phospholipides après adrénaline ou stress, même après avoir supprimé la réponse des Acides gras par administration de glucose dans l'estomac. Nous avons peut-être là, le mécanisme d'action de l'augmentation du cholestérol et des lipoprotéines trouvés chez les "coronariens" buveurs de café, dans nos expériences précédentes!

- La dernière remarque est d'ordre purement pratique; étant donnée l'augmentation importante des catécholamines urinaires trouvés après absorption d'une simple tasse de café la logique voudrait que lors de la recherche de ces mêmes substances en vue du diagnostic de phéochromocytome, les malades s'abstiennent de toute absorption de boissons caféinées, au moins 12 heures avant l'analyse.

b) Caféine et Glucides

Tout comme la caféine augmente la lipolyse, en inhibant l'enzyme phosphodiesterase, elle augmente la glycogénolyse et provoque donc une hyperglycémie, sur le sujet à jeun. Là encore, la caféine prolonge l'action de l'adrénaline sur le 3'5'AMP.

Que penser de l'hypoglycémie obtenue lors de l'épreuve de tolérance au glucose et des taux inchangés de l'insuline périphérique après absorption de caféine ?

. Elle peut s'expliquer par le fait qu'elle n'est pas obtenue à jeun, comme ci-dessus, mais "après" absorption de glucose. Cependant, cette différence de départ n'explique pas toujours tout;

. Pour expliquer l'action hypoglycémique post-prandiale de la caféine, on peut supposer qu'elle agit en diminuant la libération hépatique du glucose, ou qu'elle augmente l'utilisation périphérique du glucose. Cette action serait indépendante de l'activité insulinique, d'où l'absence de changements concomittants dans le taux d'insuline immunoréactive.

. D'autres explications paraissent plus satisfaisantes; elles sont basées sur la découverte d'Anderson selon laquelle l'augmentation de concentration d'insuline

dans les veines pancréatiques peut être associée à l'inhibition par le foie, de la charge d'insuline à la périphérie.

—> Ainsi, la caféine pourrait donner dans certaines conditions une hypoglycémie par son action de libération d'insuline à partir du pancréas, semblable à celle du Glucagon, de l'ACTH ou du 3'5'AMP à des dosages adéquats. D'après Lambert, la libération d'insuline pourrait dépendre de l'accumulation intracellulaire du 3'5'AMP dont il prolongerait l'action insulinique.

—> Ou bien, puisque pour une charge donnée de glucose, l'activité hypoglycémique de la caféine est beaucoup plus importante quand le sucre est donné per os plutôt qu'en IV on peut penser que le mécanisme d'action se localiserait dans le tractus gastro-intestinal supérieur. Or, Shay et Cohen ont trouvé que la stimulation de la muqueuse duodénale avec de l'Hel, (et aussi des graisses ou des solutions salées, hypertoniques) pourrait bloquer ou diminuer l'hyperglycémie alimentaire. On peut invoquer uh tel mécanisme lors qu'on connaît la stimulation profonde que produit la caféine sur la sécrétion gastrique, dont l'acide chlorhydrique.

—> Un rapport récent a montré que les récepteurs de l'adrénaline par action sur le 3'5'AMP étaient capables d'inhiber la sécrétion insulinique de l'adrénaline et donc de provoquer une hyperglycémie, tandis que les récepteurs β par le mécanisme inverse intervenaient dans le sens d'une hypoglycémie.

Au total

Une impression de grande complexité, sinon d'absence de clarté, se dégage de ce chapitre réservé au problème du rapport caféine-artériosclérose. Parce que:

- les enquêtes sociales de base sont parfois contradictoires, et sans doute très difficiles à mener.

- les expérimentations sur l'homme sont souvent insuffisantes (nous pensons en particulier au diabète). Or il est toujours risqué de conclure à partir d'expériences faites sur l'animal.

- nous manquons d'arguments de références, qui serviraient de bases à notre discussion. Ainsi nous nous demandons si la caféine est, ou non, facteur d'artériosclérose, alors que la science ne nous permet pas encore d'établir ferme-

ment la genèse de celle-ci.

- Nous nous bornerons donc à établir quelques hypothèses en guise de conclusion de ce chapitre.

* Le sucre (saccharose) contenu dans les boissons caféinées est certainement un facteur favorisant ou aggravant de la maladie artério-scléreuse.

* La caféine elle-même, a selon toute vraisemblance une action identique qui s'ajoute à celle du sucre, par son action d'accroissement du taux des lipides sanguins (par voie directe ou par l'intermédiaire d'une activation des mécanismes sympathiques).

* Le doute plane encore en ce qui concerne l'aggravation éventuelle de la maladie diabétique par la caféine.

De toutes façons, si nous disposons d'informations encore insuffisantes pour prédire quels désordres métaboliques augmenteront la toxicité de la caféine; tout laisse à penser que celle-ci ne se résume pas à ses effets sur le système nerveux central et le tractus gastro-intestinal !

-:-

B - CAFEINE ET AFFECTIONS DIVERSES

1) Caféine et ulcère gastro-duodénaux

250 mg de caféine administrés per os ou en IM, stimulent de façon importante et prolongée la sécrétion gastrique chez l'homme, avec un maximum au bout de 45 mn et 70 mn respectivement. Cette stimulation produite aussi quand la caféine est donnée en IM ne dépend donc pas seulement d'une action locale sur la muqueuse gastrique.

L'acide chlorhydrique et la pepsine sont à la fois stimulés.

Cependant, le café décaféiné, provoque lui aussi in vivo, une stimulation identique, mais de moindre importance Sont incriminés dans cette action plusieurs facteurs possibles; la caféine restante, des huiles volatiles irritantes, une substance résultant de la torréfaction, ou le degré de la torréfaction.

La consommation excessive de boissons contenant de la caféine peut contribuer à la pathogénèse d'ulcère peptique chez des individus susceptibles, ou perpétrer un ulcère déjà

existant. C'est dire la nécessité de s'en abstenir dans ce cas, surtout à jeun.

De même, toutes les préparations pharmaceutiques de caféine sont irritantes et peuvent causer des gênes gastriques, des nausées ou vomissements: on les donnera donc après le repas pour réduire ce facteur d'irritation.

2) Caféine et"faits divers"

a - Affections thyroïdiennes

Strubelt rapporte que les effets calorigènes et chronotropes de la caféine sont augmentés dans les cas d'hyperthyroïdie et diminués dans les cas d'hypothyroïdie; tandis que la caféine (et les xanthines en général) augmenterait les valeurs de la glycémie seulement chez les sujets normaux ou en état d'hypothyroïdie...

b - Glaucome

On a souvent tendance à amplifier l'action de la caféine sur la pression intra oculaire lors du glaucome chronique. Graeber, s'intéressant au glaucome chronique simple stabilisé, porta son étude sur 210 yeux après administration de 300 mg de caféine aux patients, il relèva quelques cas seulement d'augmentation de la tension intra oculaire initiale de 5 à 6 mm Hg

Ce n'est qu'en cas de tension initiale élevée que la prise de caféine peut être dangereuse.

c - Traitement anti-tuberculeux.

Besson et Debay ont rapporté que l'action toxique convulsivante de l'Isoniazide est exaltée chez le rat par l'administration préalable de théophylline ou de caféine, à des doses qui ne sont pas elles-mêmes, convulsivantes.

Il y aurait donc intérêt à éviter ces substances chez les sujets soumis au traitement par l'Isoniazide .

o

3) A propos de deux actions discutées

a - Caféine et grossesse

Les expériences sur les animaux tendent en fait à nous rassurer sur ce point.

De la caféine donnée à faible dose en sous cutané à des rats femelles n'affecte pas la reproduction. De fortes doses par contre (100 mg/kg), visiblement toxiques pour la mère, réussirent à provoquer un sensible retard de croissance chez les foetus, à en juger par leur poids et le développement de leur squelette.

Mêmes résultats pour des lapines gestantes, en période d'organogénèse.

La caféine ne produirait aucune malformation chez l'une ou l'autre espèce; il est admis, que sa consommation en quantités modérées durant la grossesse ou la lactation chez la femme est sans danger pour le foetus ou le nouveau-né.

Nous ferons une réserve cependant: on a pu prouver que la caféine augmentait la circulation placentaire. Il se pourrait que cette action soit indirectement néfaste, en favorisant le transfert de substances toxiques du sang de la mère au foetus?

b- Tératogénicité liée au père

Par contre, certains auteurs ont montré qua la caféine pourrait induire de tares chez la souris, si les mâles sont traités de façon chronique (d'autres ont échoué).

Par ailleurs, dans une étude in vitro, portant sur des cellules humaines, Kuhlmann et ses collègues ont démontré que la caféine induit une rupture des chromatides réalisée sur l'ADN, sans tendance au réarrangement, et pourrait ainsi induire une accumulation de dégâts mutogénétiques chez l'homme; (pas chez la femme, chez qui la replication d'ADN des cellules génitales est terminée à la naissance)

Or ces auteurs affirment que la caféine forme des complexes avec l'ADN in vivo, comme elle le fait in vitro, et concluent de façon surprenante :"il y a de fortes chances qu'on arrive à prouver que la caféine est un des plus dangereux mutagènes chez l'homme!

Des études sont en cours; nous les attendons impatiemment.

c - Caféine et cancer

Les auteurs précédemment cités, se demandent même si par le même mécanisme, la caféine ne pourrait pas induire des transformations malignes?

Rien ne le prouve encore.

Goldstein et Waren ont aussi recherché une telle relation mais sur le plan clinique. En voici le principe:

Bien que la caféine soit rapidement distribuée dans tout le corps, après son absorption per os, c'est la muqueuse gastrique, qui est la plus exposée à son action cancérigène - si cette action existe - Si cela était vrai, on pourrait s'attendre à ce que réciproquement, des patients atteints de néoplasme gastrique aient absorbé des doses de caféine journalières en quantité plus importante qu'un groupe de patients atteints d'un cancer d'un quelconque autre endroit, ou qu'un groupe de sujets sains tout simplement. Dès lors 684 dossiers de malades avec cancer gastrique et 311 avec cancer du colon furent rigoureusement examimés et seulement 136 et 66 respectivement retenus après avoir satisfait à de nombreux critères. L'enquête révéla une consommation de boissons caféinées remarquablement semblable dans les groupes, et les auteurs concluent en rejetant - jusqu'à nouvel ordre - l'hypothèse d'une corrélation significative entre caféine et cancer gastrique ou autre.

-:-

CONCLUSIONS

-:-

A l'issue de cette mise au point sur la toxicité de la caféine, on voit combien celle-ci peut paraître provisoire, au moins sur certains plans. On doit retenir de cette étude:

1/ - la rareté de l'intoxication aiguë, grave ou mortelle pratiquement impossible par voie buccale, et restant le fait d'erreurs accidentelles lors de l'injection de caféine par voie IV.

2/ - la réalité de la caféinomanie, qui présente tous les caractères d'une toxicomanie, phénomènes de tolérances, d accoutumances, de pharmaco dépendance physique et psychique

- Dans la plupart des cas, elle réalise un syndrome particulier dominé par des manifestations neurologiques: hyperexcitabilité, tremblements, instabilité myocardique, flambées de colère, voire (rarement) psychoses délirantes; parfois ce sont les troubles gastro-duodénaux qui dominent et il s'ensuit un amaigriseement important. Toujours est-il que l'intoxication chronique par les boissons caféinées, peut avoir des rebondissements multiples et insoupçonnés (céphalées, fièvre, prurit, etc..) qui, si on n'y pense pas, risquent d'induire les plus grosses erreurs diagnostiques.

Toutefois la gravité de cette toxicomanie n'est pas comparable à celles d'autres drogues réputées majeures ; elle ne réalise pas de syndromes déficitaires comme l'inertie physique ou psychique, l'inactivité, la paresse ou l'indifférence rencontrées ailleurs; le caféinomane a toujours les pieds sur terre, si l'on exclut les cas rarissimes de troubles psychiques avec confusion mentale ou délires hallucinatoires.

De même, la situation est toujours réversible, et le sevrage ressenti moins péniblement qu'avec les autres dro-

gues dites majeures.

3/Il existe de nombreuses et évidentes constatations entre la caféine et la maladie artérioscléreuse.

La caféine contenue dans le café et peut-être d'autres boissons caféinées,(à l'exception du thé) ajoutée à l'action du sucre absorbé avec les mêmes boissons (y compris le thé) agit selon toute vraisemblance en favorisant, entretenant ou en aggravant certaines cardiopathies.

Rien ne prouve pour le moment que le caféisme ne soit pas à l'origine de certaines d'entre elles. Rien ne prouve non plus le contraire, et les recherches dans ce domaine s'annoncent passionnantes.

Si donc cette corrélation existe; elle est extrêmement complexe; sans doute à cause de la participation de nombreuses autres facteurs alimentaires ou pas, variables selon les pays, et responsables des contradictions trouvées lors des différentes expériences.

De toute façon, l'action excitante de la caféine vis-à-vis des fonctions psychosomatiques, dont les troubles du rythme cardiaque qu'elle - et d'autres facteurs entrant dans la composition des boissons caféinées - peuvent engendrer, la feront interdire à tous les malades porteurs de cardiopathies sévères ou d'HTA graves.

4/ L'abstention sera de règle également chez les malades porteurs d'ulcères gastro-duodénaux en évolution et plus simplement aussi chez les personnes au tempérament nerveux et instable.

5/ Rien ne prouve a- actuellement - que la caféine possède une action mutagène ou cancérigène. Nous attendons avec beaucoup d'intérêt les résultats d'études plus approfondies qui sont en cours.

En résumé, chacun devrait pouvoir limiter sa consomma- en caféine, en fonction de sa propre susceptibilité.

Mais le phénomène de tolérance induit par le caféisme masquant certains effets désagréables subjectifs, sera systématiquement présent à l'esprit du praticien qui dès lors, ne tiendra pas seulement compte des renseignements subjectifs de l'interrogatoire, mais aussi des anomalies objectives révélées par l'examen clinique.

Ceci dit étant donné la métabolisation rapide et la

non accumulation d'un jour à l'autre de la caféine, l'usage modéré de boissons caféinées justifie sur de nombreux plans sa vogue tellement répandue - avec une dernière réserve: si la caféine doit son immense succès à ses propriétés stimulantes, en masquant la sensation subjective de fatigue physique et psychique, elle prolonge artificiellement le tonus sympathique, ce qui peut aboutir à la longue à de véritables anomalies du comportement. C'est pourquoi, pour être tout à fait raisonnables, il faudrait consommer des boissons caféinées non seulement à doses modérées, mais aussi de façon discontinue.

-:-

Vu :

Le Président :

Signé : M. GAULTIER

Vu :

Le Doyen :

Signé : J. BAUMANN

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

Signé : R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

-:-

AKINYANJU, YUDKIN
Effet du café et du thé sur les lipides du sérum chez le rat (en Anglais)
Nature G.B.(1967) 214, N°5086, 426
(cf. 1967, réf. 15777)

ANDERSON, VOLLIFIELD, OWEN
The effects of caffein, desoxyribose nucleic aid and insulin on the metabolism of glucose by adipose tissue in vitro.
Metabolism U.S.A.(1966), 15, n°1; 30

BARRETT
The role of plasma free fatty acids in the elevation of plasma cholesterol and phospholipides, produced by adrenaline
J. endocr. GB (1966) 36, 301

BELLET, KERSHBAUM , FINCK
Response of free fatty acides to caffee and caffein
Metabolism, U.S.A. (1967) 17, n°8, 702-7

BLERVACQUE, CORDEL (Lille)
Thrombose veineuse et café
Bull. Soc. ophtalmol. Fr. (1966) 64, N°5-6, 580

BUREAU, BARRIERE
Une étiologie trop méconnue des prurits: l'intoxication par le café.
Bull. Soc. fr. Dermatol. Syphilig. (1961), 68, N°3; 484

CHERASKIN, RINGSDORF
Effect of caffein versus placebo supplementation on blood glucose concentration
Lancet G.A. (1967) N° 7503, 1299

COLTON; GOSSELIN, SMITH
The tolerance of coffee drinkers to caffein
Clin. Pharmacol. Therapeut. U.S.A. (1968) 9; N°1, 31

FASSINA
Antagonistic action of metabolic inhibitors on dibutyryl cyclic 3'5'adenosime monophosphate-stimulated and caffein-stimulated lypolysis in vitro
Life Sci. 68 (1967), 6, n° 8, 825

FABRE et TRUHAUT R
Caféine
Précis de Toxicologie, II, 1961, p.375 Sides Paris

FERNBERG
The effect of coffee ingestion on oral glucose tolerance courbes in normal human subjects
Metropolisme 17: 916, 1968

FELIX Jacques
Le Café, Que Sais-je 1968

GOLDSTEIN et KAIZER
Psychotropic effect of caffeine in man : Questionnary survey of coffée drinking and its effects in a group of housewaves.
Clinical Pharmacology and Therap. 10, 4, 1969.

GOLDSTEIN et WARREN
(En Anglais) Absence de relation entre le Kbronchique et l'absorption de liquides contenant de la caféine
Cancer, nov.déc. 1962, 15, N°6, 1261-63

GOLDSTEIN, WARREN
Passage of caffeine in to human gonodal and fetal tissue
Bioch/ Pharmacol. G.B. 1962, 2 166.

GOLDSTEIN, WARREN, KAIZER
Psychotropic effect of caffeine in man. Individual difference in sensitivity to caffeine- induced wakefulness
J.Pharmacol. exp. Therapeut. U.S.A. (1945) 149,n° 1,156

GRAEBER
Zur Winkung des Koffeins auf den intra okularen Druck bei operativ odor konservativ eingestelltem Glaucoma chronium simplex
Klin.Monatsbl. Augenheilhde, Dtsch. 1968, 152, N°3, 357-45

HARRIE
Caffeine and headache
Jama 213, 4, 1970, 628

JANKELSON
Effect of coffee on glucose tolerance and circulation insulin in man with maturity onset-diabet
Lancet, 1: 527, 1968

JOKELA
Cafeine Poisoning
Acto pharmacol. (Kbh) 15: 331 (1959)
Biochemical effect of caffeine
J. Pharmacol. exp.Ther. 1968, 159, 250

KUFTINEC, MAYER
Extreme Sensitivity of obese hyperglycemie mice to caffeine and coffee
Metabolism U.S.A. (1964), 13 N°11, 1369-75

KUHLMANN, FROMME, HOOPE, OSTERTAG
The mutagenic action of caffeine in higher organisms
Cancer Res. USA (1968) 28, n°11, 2375

MOREAU F.
Monographie des plantes alcaloïfères les plus importantes. Les plantes à Caféine.
Que sais-je? 1946,p.63-92

PETERS
Factors affecting caffeine toxicity .

J. Clin. Pharmacol. U.S.A. (1967) 7, n°3 131

PFEIFFER , GASS
Caffein ulcerogenesis: a mechanism study in vivo
Toxicol. appl. Pharmacol. USA; 1965, 7, n°5

PIEPER
Abschnächung der Wirkung von Coffein nach weiderhalter Gabe
Arzveimittel Forsh. Dtsch. (1963), 13, n°7, 585

BLONOVSKI , DONZELAT, BRINKAS, DOLIOPOULOS
(Hop. Broussais, Paris)
Comparaison du café et des extraits solubles de café chez des sujets normaux et cardiaques

SANT'AMBROGLIO, MOGNONI
Plasma lavels of caffein after oral, intra muscular and in travenous administration
Arch. internation. Pharmacodyn. Therap. Bel (1966),150 n°1, 2, 259

STOLJAROV; VOLODARSKAJA
(En Russe, résumé français) Troubles Psychiques de l'intoxication par la caféine
Zh. Nevropathol. Psikhiatr. im Korsekova S.S.S.R. (1962) 62, n°3, 417

TERROINE
Le catabolisme des méthyl-purine dans l'organisme animal
Ann. Nutrit.Alimen. Fr. (1961) 15, n°3-4, 45

STUBELT
The in fluence of reserpin, propanolol. and adrenal medullectomy on the hyperglycemic actions of theophylline and caffeine
Arch. internat. Pharmacodyn. Therap. Belg (1969) 179, n°1; 215

TURTLE, LITTLETON, KIPNES
Stimulation of insulin Secretion by theophylline
Nature, Febmareg 18, 1967, 727

VAILLE, DEBRAY, LA TOUR, ROZE, SOUCHARD
(Hôp. Bichat, Paris)
Action de la caféine sur la sécrétion de la bile et du suc pancréatique
Ann. Pharm. fr. (1966), 24, n°7-8, 515

VERDY
Effect of caffeine, nicotine and ethanol on lipolysis in human adipose tissue
Rev. canad.Biol. (1967), 26, n°9, 179

YUDKIN - RODDY
Levels of dietary sucrose in patients with atherosclerotic disease
The Lancet 6, July 4, 1964

A cause of long-continued, low-grade Fever
Jama Doc. 18, 1967, Vol.202,n°12

The acute Oral Toxicity of caffeine
Toxic and applied pharm. 1,3, 1959, 250-257

Instant and de caffeinated coffee
Jama 158, 250 (1955)

Aspects médicaux de la consommation de café.
"Le cond. coll. Internat.Chim. Cafés verts non torréfiés
Paris 1965; Paris Int. Fr. Café Cacao, 1966, 233